Aus der Frauenklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. L. Beck)

UNTERSUCHUNGEN ZUR VAGINALMYKOSE UND ZUR PERINATALEN PILZINFEKTION DES NEUGEBORENEN

von
Johannes D. Schnell

Als Habilitationsschrift vorgelegt
der Hohen Medizinischen Fakultät zu Düsseldorf

Düsseldorf 1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544318_0003

Aus der Frauenklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. L. Beck)

UNTERSUCHUNGEN ZUR VAGINALMYKOSE UND ZUR PERINATALEN PILZINFEKTION DES NEUGEBORENEN

von
Johannes D. Schnell

Als Habilitationsschrift vorgelegt
der Hohen Medizinischen Fakultät zu Düsseldorf

Düsseldorf 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr.med. L. BECK danke ich für die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Herr Professor Dr.med. H. MEINRENKEN, Rheinische Landesfrauenklinik, Wuppertal, dem ich meine klinische Ausbildung verdanke, ermöglichte mir die epidemiologischen Untersuchungen.

Herrn Dr.med. M. PLEMPEL, Leiter der Abteilung Mikrobiologie des Forschungszentrums Aprath der Bayer A.G. in Wuppertal, danke ich, daß er mich in die Grundlagen der Mykologie eingeführt und mich während meiner Zeit in Wuppertal bei der Bearbeitung experimenteller Untersuchungen unterstützt hat. Hierdurch wurde es möglich, geräteaufwendige Untersuchungen (Turbidimetrie) durchzuführen.

Herrn Professor Dr.med. L. GRÜN danke ich für Unterstützung und Kritik der Methode und der inventar- und personalhygienischen Untersuchungen.

Herrn Professor Dr.med. H.J. JESDINSKI möchte ich für die kritische Sichtung und Interpretation der statistischen Ergebnisse danken.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	ZIEL UND INHALT DER ARBEIT	4
3.	MYKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODIK	6
3.1.	Die Erreger	6
3.2.	Der mikroskopische Hefenachweis	8
3.3.	Die Primärkultur	10
3.3.1.	Wahl des Nährmediums	10
3.3.1.1.	Die Empfindlichkeit verschiedener Nährmedien bei Zugabe "definierter" Keimzahlen	13
3.3.1.2.	Empfindlichkeitsvergleich von Fest- und Flüssig-Nährmedien zum Hefenachweis im Vaginalsekret	16
3.3.1.3.	Hefenachweis bei mehrfacher Untersuchung in zeitlichem Abstand	21
3.3.1.4.	Diskussion	23
3.3.1.5.	Zusammenfassung	26
3.4.	Morphologische Differenzierung von Candida albicans	26
3.5.	Physiologische Differenzierung weiterer Hefearten	28
4.	DER EINFLUSS VON WASSERSTOFFIONENKONZENTRATION UND KOHLEHYDRATEN AUF DAS HEFEWACHSTUM	30
4.1.	Wasserstoffionenkonzentration	30
4.1.1.	Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf das Hefewachstum in vitro	30
4.1.1.1.	Methode	31
4.1.1.2.	Ergebnisse	34

		Seite
4.1.2.	Veränderungen des Vaginal-pH	35
4.1.2.1.	Material und Methode	35
4.1.2.2.	Ergebnisse	36
4.1.3.	Diskussion der Ergebnisse	39
4.1.4.	Zusammenfassung	41
4.2.	Kohlehydrate	41
4.2.1.	Material und Methode	41
4.2.2.	Ergebnisse	43
4.3.	Diskussion	47
4.4.	Zusammenfassung	48
5.	EPIDEMIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	49
5.1.	Untersuchung nichtschwangerer Frauen	49
5.1.1.	Material und Methode	49
5.1.2.	Der vaginale Hefebefall gynäkologisch gesunder und kranker Frauen	50
5.1.3.	Diskussion der Ergebnisse	52
5.1.4.	Zusammenfassung	54
5.2.	Untersuchung von Schwangeren und Neugeborenen	55
5.2.1.	Material und Methode	56
5.2.2.	Biometrische Auswertung	57
5.2.3.	Der vaginale und anale Hefebefall ante partum und im Wochenbett	60
5.2.3.1.	Die vaginale Hefekontamination ante partum	60
5.2.3.2.	Differenzierung der nachgewiesenen Hefen	61
5.2.3.3.	Vaginaler, analer und kombinierter Hefebefall ante partum	62
5.2.3.4.	Der vaginale Hefebefall im Wochenbett	63
5.2.3.5.	Der anale Hefebefall ante partum und im Wochenbett	64

		Seite
5.2.3.6.	Beziehung des vaginalen Hefebefalls ante partum zum Alter	66
5.2.3.7.	Beziehung des vaginalen Hefebefalls ante partum zur Nationalität	68
5.2.3.8.	Beziehung des vaginalen Hefebefalls ante partum zu den geburtshilflichen Faktoren Parität, Gestationsalter, E-P-H-Gestose und Blasensprung	69
5.2.4.	Untersuchung der Hefebesiedelung des unteren Eipoles sub partu	74
5.2.4.1.	Material und Methode	74
5.2.4.2.	Befunde	75
5.2.4.3.	Diskussion der Ergebnisse	75
5.2.4.4.	Zusammenfassung	77
5.2.5.	Die Übertragung der Hefen auf das Neugeborene	77
5.2.6.	Diskussion der Ergebnisse	80
5.2.7.	Zusammenfassung	87
5.3.	Hefen in der Umgebung Neugeborener	88
5.3.1.	Aerogene Infektion	88
5.3.2.	Infektion durch Nahrung	89
5.3.3.	Die Rolle der mütterlichen Brust	89
5.3.3.1.	Material und Methode	90
5.3.3.2.	Ergebnisse	90
5.3.3.3.	Diskussion der Ergebnisse	91
5.3.3.4.	Zusammenfassung	91
5.3.4.	Der Hefebefall des Neugeborenen-Pflegepersonals	92
5.3.4.1.	Material und Methode	92
5.3.4.2.	Ergebnisse	93
5.3.4.3.	Diskussion der Ergebnisse	98
5.3.4.4.	Zusammenfassung	101

		Seite
5.3.5.	Der Hefebefall des Mobiliars und Instrumentariums im Neugeborenen-Pflegebereich	102
5.3.5.1.	Material und Methode	102
5.3.5.2.	Ergebnisse	104
5.3.5.3.	Diskussion der Ergebnisse	105
5.3.5.4.	Zusammenfassung	107
6.	ERKRANKUNGSHÄUFIGKEIT UND STERBLICHKEIT DER NEUGEBORENEN DURCH HEFEN	108
6.1.	Die Hefeinfektion des Neugeborenen	108
6.1.1.	Mund-Soor	109
6.1.2.	Genitoanal- und Haut-Soor	109
6.1.3.	Gastrointestinal-Soor	111
6.1.4.	Organ-Mykosen und Sepsis	111
6.2.	Die Häufigkeit von Soor-Erkrankungen	113
6.2.1.	Material und Methode	114
6.2.2.	Ergebnisse	115
6.2.3.	Diskussion der Ergebnisse	120
6.2.4.	Zusammenfassung	123
7.	UNTERSUCHUNGEN ZUR VERMINDERUNG DER HEFEINFEKTION DES NEUGEBORENEN	124
7.1.	Die orale postpartale Mykose-Therapie bei Neugeborenen	124
7.2.	Die vaginale antepartale Anwendung von Antimykotika	125
7.3.	Versuch einer vaginalen antepartalen Behandlung in der Klinik	126
7.3.1.	Material und Methode	126
7.3.2.	Wahl des Antimykotikums	126
7.3.3.	Ergebnisse	128
7.3.4.	Diskussion der Ergebnisse	130
7.3.5.	Zusammenfassung	131

		Seite
7.4.	Versuch einer vaginalen Behandlung in den letzten Wochen ante partum	132
7.4.1.	Material und Methode	132
7.4.2.	Ergebnisse	132
7.4.3.	Diskussion der Ergebnisse	137
7.4.4.	Zusammenfassung	138
8.	SCHLUSSFOLGERUNGEN	139
9.	ZUSAMMENFASSUNG	143
10.	LITERATURVERZEICHNIS	
11.	ANHANG	

1. EINLEITUNG

Mykosen sind in der Gynäkologie und Geburtshilfe überwiegend hefebedingt. Durch Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten, aber auch im Zusammenhang mit der Entwicklung wirksamer Antimykotika, finden Mykosen in den letzten Jahren, wie in anderen Fächern, so auch in der Gynäkologie, vermehrt Beachtung. Eine Zunahme der vaginalen Hefebefallsrate während der Schwangerschaft gilt als gesichert, eine Zunahme ernster Hefepilzerkrankungen auf den Neugeborenen-Intensivpflegestationen ist zu beobachten.

Im gynäkologischen Bereich liegt die klinische Bedeutung der mykotischen Erkrankungen hauptsächlich in der oft erheblichen Belästigung der Patientinnen durch Entzündungssymptome wie Juckreiz, Brennen und Dysurie. In der gynäkologischen Sprechstunde werden Mykosen aufgrund verbreiterter Aufklärung und verbesserter Untersuchungsmöglichkeiten häufiger diagnostiziert. Eine Ausbreitung der Mykosen aus dem Vulvovaginalbereich auf andere Organe mit einer ernstzunehmenden Gefährdung der Patientin ist jedoch sehr selten, z. B. in der Folge schwerer konsumierender Primärerkrankungen oder nach operativen Eingriffen, zu beobachten.

In der Schwangerschaft steigt die Hefebefallsrate der Vagina erheblich an. Dies ist für die Schwangere selbst von untergeordneter Bedeutung, da akute Erkrankungen wesentlich seltener als außerhalb der Schwangerschaft beobachtet werden. Die vaginale Hefebesiedelung ist von Bedeutung für die Neugeborenen, auf die die Keime während der Geburt übertragen werden.

Im Neugeborenenbereich hat das alte Problem "Soor" kaum an Bedeutung verloren. Verbesserungen der hygienischen Maßnahmen und der Antisepsis haben den Mundsoor als Massenerkankung

zwar zurückgedrängt, die breite Anwendung der Antibiotika und Chemotherapeutika brachte jedoch vor allem in der Neugeborenen-Intensivpflege eine Zunahme von Hefepilzerkrankungen mit neuen Gefahren infolge Organmanifestation und Generalisierung der Infektion.

Hefe-Kontamination - Hefe-Infektion

Hefen, vor allem Candida albicans, lassen sich häufig symptomlos auf Schleimhäuten und morphologisch ähnlichen Arealen bei Mensch und Tier nachweisen. Sie werden auch gelegentlich außerhalb von Warmblütern (z. B. an Obst, Lebensmitteln, in Feuchtecken etc.) gefunden. Dies hat dazu geführt, daß die Erreger gern als fakultativ-pathogene Saprophyten bezeichnet und als relativ harmlos bewertet werden. Zutreffender ist sicherlich die Bezeichnung "fakultativ-pathogene Opportunisten" (SEELIGER, 1976).
Die Schwierigkeit, die Pathogenität der Hefen zu erfassen, entspricht den Erfahrungen bei manchen Bakterien. Auch die pathogene Bedeutung der Hefekontamination ist an die Wechselwirkung zwischen erregereigenen und Wirtsfaktoren geknüpft. Bei den erregereigenen Faktoren sind neben Keimzahl und Proliferationsgeschwindigkeit (113, 114) die unterschiedlichen biochemischen Eigenschaften der einzelnen Hefestämme, wie Endo- und Ektotoxinbildung (46, 181) und proteolytische Aktivität (261) von Bedeutung.
Das Hefewachstum wird allgemein durch eine Erhöhung des Glukosevorkommens, in der Vagina z. B. bei Gravidität, begünstigt. Auch endokrine Störungen wie Diabetes mellitus, Hypothyreose und Hypoparathyreose gehen mit einem vermehrten Hefebefall einher.

Der Übergang einer Hefekontamination in eine Hefeinfektion hängt weiterhin in hohem Maße von der Toleranzgrenze des Wirtes, bzw. des Wirtsgewebes ab. Diese wird herabgesetzt durch allgemeine Resistenzminderung, Antikörpermangel-Syndrome, Avitaminosen, Serumeisenmangel u.a.

Beim Neugeborenen kommen als spezifische prädisponierende Faktoren noch die Unreife der humoralen und zellulären Abwehr und unter Umständen ein Ungleichgewicht des bakteriellen Darmbiotops zusätzlich in Betracht.

Der oft zitierte fördernde Einfluß verschiedener Chemotherapeutika auf die Virulenz der Hefen bzw. die Reaktionsfähigkeit des Wirtsorganismus wird unterschiedlich beurteilt. Bei Überlegungen zu diesen Zusammenhängen ist abzuwägen, wie weit im Einzelfall eine Grundkrankheit, die zur Anwendung der Chemotherapeutika führte, bereits die oben erwähnten Faktoren beeinflußt und zur Ausbildung einer Mykose führt.

Auch die Schwelle des Überganges der Kontamination zur Infektion ist schwer zu definieren. Ebenso ist der pathophysiologische Mechanismus der hefebedingten Erkrankung unklar. Hefen sind nur schwache Endo- und Ektotoxinbildner. Daher wird eine rein toxische Genese für unwahrscheinlich gehalten. Auch die Deutung als allergisches Geschehen, die sich bei gynäkologischer Beobachtung der Entwicklung einer akuten Hefevulvitis aufdrängt, ist unwahrscheinlich, da entzündliche Reaktionen auch bei Neugeborenen mit unreifem Immunsystem in den ersten Lebenstagen, in seltenen Fällen bereits intrauterin, beobachtet werden.

Nähere Aufschlüsse über das Infektionsgeschehen sind aufgrund weiterer immunologischer und histochemischer Untersuchungen zu erwarten. Solange die pathophysiologischen Kenntnisse hinsichtlich des Krankheitsgeschehens noch lückenhaft sind, gilt es, mit den derzeit vorhandenen Möglichkeiten die Risiken einer Hefeerkrankung im geburtshilflich-neonatalen Bereich zu verringern.

2. ZIEL UND INHALT DER ARBEIT

Die nachfolgenden Untersuchungen wurden mit dem Ziel durchgeführt,

1. die gegenwärtigen epidemiologischen Verhältnisse der Hefekontamination im gynäkologischen Bereich wiederzugeben,
2. die epidemiologische Bedeutung des vaginalen Hefebefalls in der Schwangerschaft und für das Neugeborene darzustellen,
3. das Erkrankungsrisiko der Neugeborenen durch eine Hefekontamination aufzuzeigen,
4. Möglichkeiten zu finden, den Hefebefall der Neugeborenen weitgehend zu verhindern.

Es werden zunächst die im gynäkologisch-geburtshilflichen Bereich auftretenden Pilze, die Methodik ihres Nachweises und ihrer Identifizierung dargestellt (3.). Es folgen Untersuchungen über die Ursachen der Pilzbefallszunahme (4.) und zur Häufigkeit der vaginalen Pilzkontamination bei gynäkologisch gesunden und bei kranken Frauen (5.1.).
Der Hauptteil der Arbeit befaßt sich mit der Abgrenzung der Quelle des Pilzbefalles der Neugeborenen und mit Untersuchungen zu ihrer wirksamen Behandlung. Epidemiologische Untersuchungen des vaginalen Hefebefalles von Schwangeren ante partum wurden durchgeführt, wobei der Einfluß des Alters, sozialer und schwangerschaftsspezifischer Faktoren auf den Erregerbefall berücksichtigt wurde (5.2.3.).
Gesondert untersucht wurde die Beziehung zwischen der Hefekontamination der Vagina und der des unteren Eipoles hinsichtlich einer intraamnialen Infektion (5.2.4.).
Die Bedeutung der vaginalen Hefebesiedelung der Mutter für die Hefekontamination des Neugeborenen zeigen epidemiologische Untersuchungen der Kinder nach der Geburt und in den ersten Lebenstagen (5.2.5.).

Zur Feststellung möglicher weiterer Kontaminationsquellen für das Neugeborene erfolgten Untersuchungen der Mamillen stillender Mütter, des Instrumentars und Mobiliars im Neugeborenen-Pflegebereich und Langzeitbeobachtungen des Neugeborenen-Pflegepersonals (5.3.).

Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko der Neugeborenen durch die Hefekontamination wird in einer Übersicht dargestellt und das Erkrankungsrisiko der Neugeborenen bis zum 21. Lebenstag untersucht (6.).
Anhand von zwei Untersuchungsreihen werden Möglichkeiten der Verhütung des Neugeborenen-Soors durch Behandlung der Mutter vor der Geburt dargestellt; weitere Behandlungsvorschläge werden diskutiert (7.).

3. MYKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGSMETHODIK

3.1. Die Erreger

Bei den in der Vagina und am Neugeborenen nachweisbaren Pilzen handelt es sich fast ausschließlich um imperfekte Hefen. Sie besitzen keine Fruktifikationsorgane. Vermehrung wie Wachstum erfolgen durch Zellsprossung:
An der Mutterzelle entsteht durch lokale Auflösung der Zellwand eine Pore, aus der ein Teil des Protoblasten mit einem oder mehreren Kernen quillt. Das Protoplasma ist von einer eigenen plastischen Zellwand umgeben. Die Tochterzelle wächst bis zur Größe der Mutterzelle heran und schnürt sich durch Zellwandwachstum am Entstehungslumen ab. Die Zellsprossung ist Wuchsform, Fortpflanzungs- und Vermehrungstyp. Sie ist allen imperfekten Hefen gemein und wird nur unter bestimmten Umständen von einzelnen Spezies modifiziert.
Es kommen die Gattungen Candida, Torulopsis, Cryptococcus, Rhodotorula und Geotrichum (vgl. Erläuterungen S. 8) vor.

Candida

Von den mittlerweile über 80 bekannten Candida-Arten sind nach KALKOFF und JAHNKE (1959) von klinischer Bedeutung:

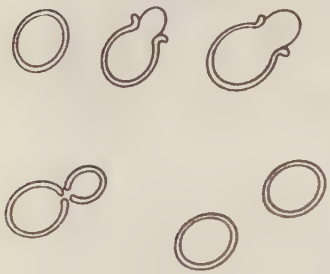
Candida albicans
Candida stellatoidea
Candida tropicalis
Candida krusei
Candida pseudotropicalis
Candida guilliermondi
Candida parapsilosis
Candida pelliculosa

Schematische Darstellung der

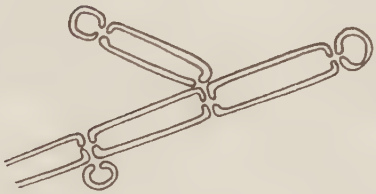
FORTPFLANZUNGS-, VERMEHRUNGS- und WACHSTUMSVORGÄNGE

von Hefen

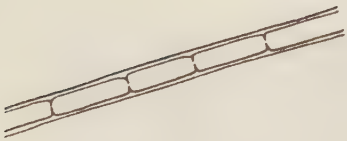
ZELLSPROSSUNG



PSEUDOMYZELBILDUNG

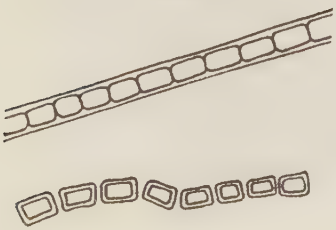


MYZELBILDUNG



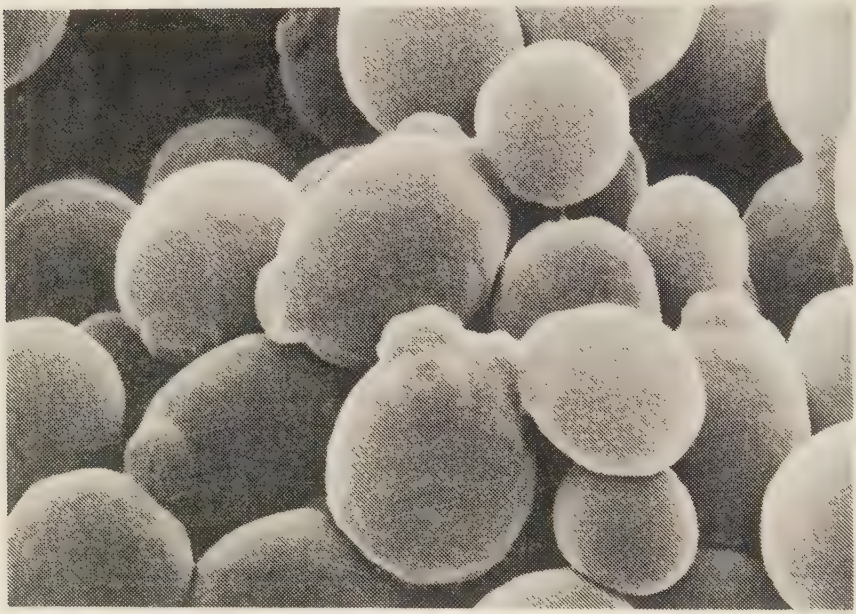
CHLAMYDOSPORENBILDUNG

ARTHROSPORENBILDUNG

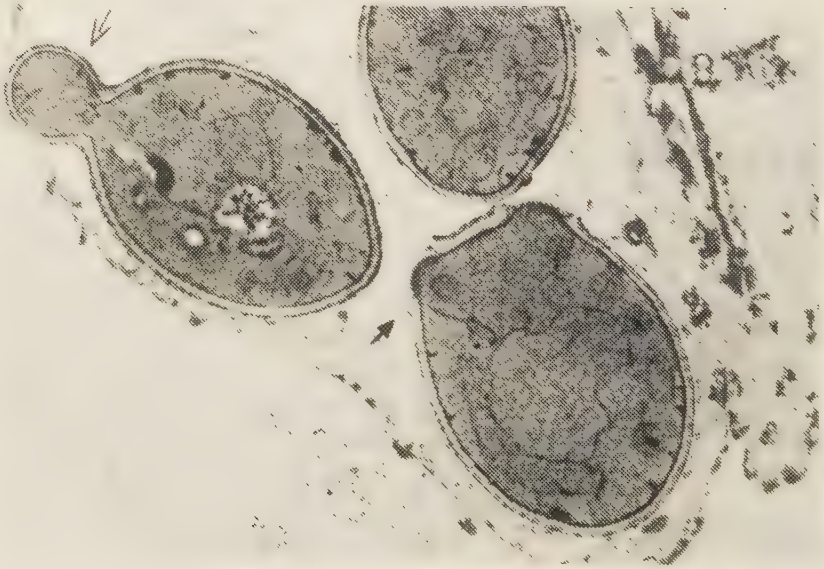


DIE SPROSSUNG

Ringwulstbildung und beginnende Zytoplasma - Ausstülpung (→)
sowie fortgeschrittene Sproßzellbildung (➔) von Candida albicans



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer jungen Kultur
von Candida albicans
(Vergrößerung ca. 12.000 x)



Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme von Candida
albicans-Zellen in einer Vaginalepithelzelle
(Vergrößerung ca. 12.000 x) (SCHNELL, HOLM u. VOIGT, 1977)

Die genannten Candida-Arten können außer Sproßzellen auch Pseudomyzelien bilden. Hierbei handelt es sich morphologisch um vergrößerte und gestreckte Sproßzellen, die aneinandergereiht das Bild eines Myzels vortäuschen können (= Pseudomyzel). Diese Abweichung der Wachstumsform wird vor allem bei Einschränkung der Lebensbedingungen beobachtet. Candida albicans bildet gelegentlich auch echtes Myzel unter nachträglichem Einwachsen von Septen (147) und bildet auf Reis-Agar als spezielle Dauerform Chlamydosporen.

Torulopsis

Von der Gattung Torulopsis sind mittlerweile über 30 Arten identifiziert worden. Nach bisherigem Wissen kommen im Vaginalbereich vor:

Torulopsis glabrata
Torulopsis famata
Torulopsis dattila

Von der Gattung Torulopsis wurde als eigene Gattung Cryptococcus neoformans, der Erreger der europäischen Blastomykose, abgetrennt. Cryptococcus dürfte in der Vagina nur zufallsmäßig auftreten.
Torulopsis bildet ausschließlich Sproßzellen.

Rhodotorula

Rhodotorula zeichnet sich aus durch Bildung eines karotinoiden Pigmentes, das die Kulturen rot färbt. Bekannt sind ca. 10 Arten. Die Spezies Rhodotorula mucilaginosa wurde 1960 mit Rhodotorula rubra zusammengelegt.
Rhodotorula rubra findet sich hin und wieder bei langzeitiger kultureller Bebrütung von Vaginalabstrichen. Ihr Wachstum wird bei 37°C meist unterdrückt. Diese Hefe gilt als Anflugkeim. Eine pathogene Bedeutung im gynäkologischen Bereich ist nicht bekannt.

Geotrichum candidum

Die Eingruppierung von Geotrichum macht Schwierigkeiten. Geotrichum wurde früher als Hefe angesehen, später als hefeähnlicher Deuteromyzet bezeichnet. Aufgrund des hefeähnlichen Aussehens der Kolonien auf jungen Kulturen wird Geotrichum auch heute noch oft als Hefepilz diagnostiziert. Geotrichum bildet jedoch keine Sproßzellen, sondern Arthrosporen - es wächst zunächst ein Myzel, das nachfolgend in kurze Sporen zerfällt (s. Schema) - und zeigt auf älteren Kulturen feines Luftmyzel (218). Der Pilz wird daher heute zum System der Schimmelpilze gezählt (147).
Geotrichum candidum wurde häufig aus dem Darmtrakt gesunder Personen isoliert. Im Urogenitaltrakt ist der Pilz nur gelegentlich anzutreffen und darf hier nach MORENZ (1971) als unbedeutender Kontaminant angesehen werden.
Nur bei KLOSTERMANN (1972) konnte ein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang zwischen wiederholtem Nachweis von Geotrichum candidum und vaginalem Soor bei einer Mutter und deren Tochter gefunden werden.

Alle Hefen lassen sich auf kohlehydratreichen Nährböden leicht anzüchten und werden mit morphologischen und physiologischen Methoden identifiziert.

3.2. Der mikroskopische Hefenachweis

In der gynäkologischen Praxis wird im allgemeinen die mikroskopische Untersuchung zum Hefenachweis durchgeführt. Diese Methode kann jedoch nur als orientierende Untersuchung angesehen werden. Nur der einwandfreie Pilznachweis ist beweisend, ein negativer Befund hat keine Aussagekraft (134, 136, 217, 269 u.a.). Die Untersuchungen werden an unfixierten Sekretaufschwemmungen (0,9 %ige NaCl- oder 15-20 %ige KOH-Lösung) oder an fixierten und gefärbten Ausstrichen (Methylenblau-, GRAM-, Brillantkresylblau-, PAPANICOLAOU-Färbung u.a.) durchgeführt.

Tabelle 1: Mikroskopischer Hefenachweis im Vergleich zum kulturellen Hefebefund im Vaginalsekret

Nachweismethode	Hefenachweis					
	Gesamt		Mykoseverdacht		Kein Mykoseverdacht	
	n	%	n	%	n	%
Direktpräparat in 0,9 % NaCl	18 *	6,0	16	26,7	2	0,8
Direktpräparat in 15 % KOH	24 **	8,0	18	30,0	6	2,5
Methylenblau-Färbung	17 ***	5,7	13	21,7	4	1,7
PAPANICOLAOU-Färbung	20 ****	6,7	14	23,3	6	2,5
Kultureller Hefenachweis	74	24,7	34	56,7	40	16,7
Gesamtzahl der untersuchten Frauen	300	100,0	60	100,0	240	100,0

* 3, ** 5, *** 4, **** 2 falsch positive Befunde zusätzlich

Um die Wertigkeit des mikroskopischen Nachweises zu erfassen, untersuchten wir das Vaginalsekret von 300 Frauen unter gleichzeitiger Anwendung von vier mikroskopischen Methoden und verglichen die Befunde mit dem Ergebnis der kulturellen Untersuchung. Die mikroskopischen Untersuchungen wurden getrennt von drei verschiedenen erfahrenen Kollegen durchgeführt. Die Tabelle gibt die Befunde insgesamt und in Korrelation zum klinischen Mykoseverdacht wieder (Tab. 1).

Es zeigt sich, daß allgemein mit mikroskopischen Methoden nur bis zu einem Drittel der kulturell nachgewiesenen Hefen erfaßt wurden. Dabei war das Direktpräparat unter Anwendung von KOH den anderen Methoden in unserer Untersuchungsreihe leicht überlegen. Die positiven Befunde wurden zum weit überwiegenden Teil bei Mykoseverdacht erhoben. Bei symptomloser Hefebesiedelung wurden mit mikroskopischen Methoden nur 5 bis 15 % der kulturell nachgewiesenen Hefen entdeckt. Bei allen angewandten mikroskopischen Methoden wurden auch falsch positive Befunde erhoben. Ein Befund wurde nur dann als falsch positiv angesehen, wenn das Ergebnis bei kulturell negativem Befund entweder nicht reproduzierbar war (Farbpräparate) oder wenn die drei übrigen mikroskopischen Untersuchungen zusätzlich negativ ausfielen.

Die Untersuchung bestätigt, daß bei mikroskopischer Untersuchung nur der positive Hefenachweis von Bedeutung ist. Für den Nachweis symptomloser Hefekontaminationen, vor allem für epidemiologische Untersuchungen, sind mikroskopische Nachweismethoden unzureichend.

3.3. Die Primärkultur

3.3.1. Wahl des Nährmediums

In der Mykologie werden heute zur primären Anzucht von Pilzen verschiedene bewährte Medien verwandt, die als Hauptkomponenten Pepton als Stickstoffquelle und Di- und Monosaccharide als Kohlenstoffquelle enthalten. Die Medien unterscheiden sich im wesentlichen durch Standardisierung dieser Nährstoffe und Zugabe verschiedener antimikrobieller Substanzen. Sie kommen als Flüssigmedien und als Agarplatten zur Anwendung.

Zur Feststellung der Empfindlichkeit der einzelnen Medien zum Hefenachweis wurden verglichen:

1. Verschiedene Flüssig- und Festmedien bei Zugabe definierter Keimzahlen in absteigender Dichte.
2. Ein Flüssig- und ein Festmedium bei der Untersuchung von Vaginalsekreten.
3. Verschiedene Festmedien bei der Untersuchung von Vaginalsekreten.
4. Der Hefenachweis im Vaginalsekret bei mehrmaliger Untersuchung in begrenztem zeitlichem Abstand.

Verwandt wurden folgende Nährmedien:

a) Lösungen:

1. SABOURAUD-Dextrose-Nährlösung

10	g	tryptisches Pepton	
20	g	Dextrose	
1.000	g	Wasser	pH 5,5

2. GRÜTZ-III-Nährlösung

5	g	Pepton
5	g	Glyzerin
5	g	NaCl
60	g	NERVINA-Malz
1.000	g	Wasser pH 5,5

3. ISOTONIC "SENSITEST" BROTH (OXOID)

9,0	g	hydrolisiertes Casein
3,0	g	Pepton
1,0	g	Dextrose
2,5	g	NaCl
0,2	g	$MgCl_2$
0,38	g	$CaCl_2$
0,7	g	KCL
0,001	g	$CoSO_4$
0,001	g	$CuSO_4$
0,001	g	$ZnSO_4$
0,001	g	$FeSO_4$
0,002	g	$MnCl_2$
0,00002	g	Thiamine pH 7,4

b) Agarplatten:

1. Malz-Agar

3	g	Bierwürze
3	g	Sojamehl-Pepton
15	g	Agar
1.000	g	Wasser pH 5,5

2. SABOURAUD-Dextrose-Agar

(entspricht der Lösung + 17 g Agar, vgl. a)1.)

3. GRÜTZ-III-Agar

(entspricht der Nährlösung + 15 g Agar, vgl. a)2.)

4. Selektiv-Agar für pathogene Pilze

10,0	g	Sojamehl-Pepton
10,0	g	Dextrose
15,5	g	Agar
0,4	g	Cycloheximid
0,05	g	Chloramphenicol
1.000,0	g	Wasser pH 6,9

Der Selektiv-Agar für pathogene Pilze enthält Cycloheximid. Diese Substanz hemmt das Wachstum von Schimmelpilzen. Das Medium ist vor allem zum Einsatz bei Untersuchungsmaterialien gedacht, bei denen die Gefahr einer Überwucherung der gesuchten Pilze durch kontaminierende Schimmelpilze besteht. Da Cycloheximid auch einen Teil der humanpathogenen Hefen (z. B. Torulopsis glabrata, Candida tropicalis, Candida parapsilosis etc.) hemmt, ist das Medium zum Einsatz in der Gynäkologie nur bedingt geeignet.

5. KIMMIG-Agar

4,3	g	tryptisches Pepton
4,3	g	peptisches Pepton
10,0	g	D(+)-Glucose
11,4	g	Natriumchlorid
15,0	g	Agar
40.000	IE	Penicillin-G-Natrium
0,04	g	Streptomycinsulfat
1.000	g	Wasser pH 6,5

Bei starker bakterieller Begleitflora kann das Hefewachstum durch Überwuchern der Bakterien maskiert werden. Dies soll durch Zugabe der Antibiotika auf dem Medium nach KIMMIG vermieden werden.

3.3.1.1. Die Empfindlichkeit verschiedener Nährmedien bei Zugabe "definierter" Keimzahlen

Ziel der Untersuchung war festzustellen, ob bei Inokulation definierter Zahlen vitaler Hefezellen in absteigender Dichte Unterschiede im Wachstum der Hefen bei den angewandten Medien vorhanden sind.

Methode:
Verwandt wurden die Flüssigmedien:

SABOURAUD-Dextrose-Nährlösung
GRÜTZ-III-Nährlösung
ISOTONIC "SENSITEST" BROTH

und die Festmedien:

SABOURAUD-Dextrose-Agar
GRÜTZ-III-Agar
Selektiv-Agar für pathogene Pilze
KIMMIG -Agar

Inokulum:
Von der Stammkultur wurde mit kleiner Öse Material abgenommen und in dichten Strichen auf ein Schräg-Agar-Röhrchen überimpft. Nach einer Bebrütungsdauer von 24 Stunden bei 28°C wurde der Agar mit 10 ml physiologischer NaCl-Lösung überschichtet und das Röhrchen so lange geschüttelt, bis makroskopisch alle Hefekolonien von der Agaroberfläche abgeschwemmt waren. 2 ml der Suspension wurden in 8 ml physiologische NaCl-Lösung gegeben.
Der Keimgehalt der so entstandenen Stammsuspension wurde mit der Zählkammer nach NEUBAUER (Höhe 0,1 mm) ermittelt. Um die wahre Keimdichte möglichst genau zu erfassen, wurden je Ansatz 4 Proben entnommen, je Probe 5 Felder (0,2 x 0,2 mm) ausgezählt und Mittelwerte gebildet. Die Abweichung vom Mittelwert war innerhalb der einzelnen Ansätze nur gering.

Als Testkeime wurden drei verschiedene Stämme von Candida albicans herangezogen:

A ein Stamm der ATCC (Nr. 10231)
B ein Laborstamm mit erwiesener Humanpathogenität,
C ein "Wildstamm" nach viermaliger Kulturpassage, der von einer Patientin mit akuter Vaginalmykose isoliert wurde.

Von den Keimsuspensionen wurden Verdünnungsreihen hergestellt und jeweils drei Röhrchen bzw. Platten mit 0,5 ml je Verdünnungsstufe der drei Keimsuspensionen inokuliert. Je Medium und Verdünnungsstufe ergaben sich also insgesamt 9 Ansätze.

Das Inokulum wurde in die Nährlösungen einpipettiert und durch Schütteln verteilt, auf den Festmedien wurde es nach Aufpipettieren mit sterilem Glasspatel möglichst gleichmäßig verteilt.
Die Bebrütung erfolgte bei 28°C, die Ablesung nach 2, 3 und 5 Tagen.

Ergebnisse:
Der Wertung der Ergebnisse muß folgende Überlegung vorangestellt werden: Da die Hefen sich in jungen Kulturen stets in aktiver Proliferation befinden, besteht die abgeschwemmte Keimsuspension nicht nur aus Einzelkeimen, es finden sich auch Keimverbände unterschiedlicher Sprossungsreife und -zahl. Einerseits können nun solche Keimverbände während des Inokulationsvorganges getrennt werden, andererseits können mehrere Einzelzellen in enge Nachbarschaft geraten und als Einzelkolonie auf der Platte heranwachsen. Daher darf der gewählte Begriff "definierte Keimzahl" in der vorliegenden Untersuchung nicht arithmetisch absolut gesehen werden.

Tabelle 2:

Verdünnungsstufe	4			5			6			7			8			9			10			11			12			13			14			15		
inokulierte Keime °	1 - 2 x 10^4			1000 - 2000			500 - 1000			100 - 200			50 - 100			10 - 20			5 - 10			1 - 2			0,5 - 1			0,1 - 0,2			0,05 - 0,1			0,01 - 0,02		
Stamm	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
SABOURAUD DEXTROSE BOUILLON													+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	+	+	+	+	o	+	o	o	o	o	o
													+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
													+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
GROTZ - III BOUILLON	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	o	+	o	o	o	o	o	o
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	o	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
ISOTONIC BOUILLON	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	o	o	o	o	o	+	o
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
SABOURAUD DEXTROSE AGAR	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	49 60 49 / 42 51 / 28			7 13 11 / 6 9 / 6 10 8			4 8 4 / 2 3 / 1 0 1			3 2 1 / 1 1 / 0 0 0			0 1 0 / 0 0 0 / 0 0 0			1 0 0 / 0 0 0 / 0 0 0			0 0 0 / 0 0 0 / 0 0 0			0 0 0 / 0 0 0 / 0 0 0		
GROTZ - III AGAR	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	36 67 57 / 34 60 47 / 30 53 43			14 17 7 / 12 11 7 / 8 4 7			6 5 4 / 2 1 2 / 1 0 1			2 2 1 / 1 1 0 / 0 0 0			0 2 1 / 0 1 1 / 0 0 0			0 0 0 / 0 0 0 / 0 0 0			0 0 0 / 0 0 0 / 0 0 0			0 0 0 / 0 0 0 / 0 0 0		
SELEKTIV AGAR	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	41 53 49 / 37 49 47 / 27 49 42			11 13 10 / 9 9 7 / 7 0 6			6 3 4 / 5 3 3 / 5 2 2			2 2 1 / 1 1 1 / 0 0 1			0 1 0 / 0 1 0 / 0 0 0			0 0 1 / 0 0 0 / 0 0 0			0 0 0 / 0 0 0 / 0 0 0			0 0 0 / 0 0 0 / 0 0 0		
KIMMIG AGAR	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	⁘	•	⁘	⁘	•	⁘	49 61 60 / 41 59 53 / 09 55 42			15 16 15 / 5 14 11 / 3 9 8			4 2 4 / 3 1 2 / 2 0 0			1 1 1 / 0 0 1 / 0 8 1			0 0 1 / 0 0 1 / 0 0 0			0 0 0 / 0 0 0 / 0 0 0			0 1 0 / 0 0 0 / 0 0 0			0 0 0 / 0 0 0 / 0 0 0		

° rechnerisches Mittel, vgl. S. 14

⁘ rasenförmiges Wachstum

⁘ disseminierte Kolonien

• > 50 Kolonien

durchschnittliche Zahl der Einzelkolonien

In den Keimsuspensionen wurden zunächst alle Keime, unabhängig von Verbund bzw. Trennung von der Mutterzelle, ausgezählt. In einem zweiten Durchgang wurde die Zahl der "Keimeinheiten" ermittelt. Als eine Einheit wurden hier sowohl Einzelkeime wie Keimverbände mit einfacher bis multipler Tochtersprossung angesehen, soweit sie noch in festem Verbund zur Mutterzelle schienen.

Pro Suspension fanden sich:

	Einzelkeime	Keimeinheiten
Stamm A	24×10^7	18×10^7
Stamm B	42×10^7	33×10^7
Stamm C	25×10^7	20×10^7

Aus Übersichtsgründen wurden diese Zahlen abgerundet. Die Ausgangssuspension der Inokula enthielt demnach $2\text{-}4 \times 10^8$-Keime/ml.

Insgesamt wurden 15 Verdünnungsstufen angelegt. Auf die Darstellung der Stufen 1 bis 3 wird verzichtet, da das Wachstum bei Inokulation von $> 1 \times 10^4$-Keimen in allen Medien rasenförmig war. Die Tabelle 2 gibt die Verdünnungsstufen der Inokula im rechnerischen Mittel von $\leq 2 \times 10^4$-Keimen bis $\geq 0{,}01$-Keimen wieder.

Bei Inokulation von $>$ 100 Keimen wuchsen auf allen Nährböden $>$ 50 Kolonien, wobei das Wachstum makroskopisch nur geringe Unterschiede auf den einzelnen Platten zeigte. In den Flüssigmedien fand sich ausnahmslos Hefewachstum.

Bei Inokulation von $\leq$ 100 bis $\leq$ 1 Keimen (Stufe 8 bis 11) fand sich eine gute Übereinstimmung des Wachstums auf den vier festen Medien, wobei die mittlere Zahl der angegangenen Kolonien annähernd der unteren Grenze der mittleren Keimzahl des Inokulums entsprach. Bei Inokulation von $\leq$ 10 Keimen

(Stufe 10) erfolgte auf einzelnen Platten (4 von 36) kein Wachstum, während in allen 27 Flüssigmedien noch Hefewachstum nachweisbar war.
Ab mittlerer Inokulation von $\leq$ 2 Keimen (Stufe 11) zeigten noch 16 von 27 Flüssigmedien und 23 von 36 Festmedien Hefewachstum.
Bei mittlerer Inokulation von $\leq$ 1 Keim (Stufe 12) wurde eine gewisse höhere Empfindlichkeit der Flüssigmedien gegenüber den Festmedien erkennbar. Ein Hefewachstum war in 12 von 27 Flüssigmedien und nur in 9 von 36 Festmedien nachweisbar. Die Unterschiede in den Stufen 10, 11, 12 und 13 zugunsten des Flüssigmediums ließen sich jedoch statistisch nicht sichern.

Zusammenfassend ließ die Untersuchung zwischen den vier verwandten Festmedien keine Unterschiede der Empfindlichkeit bezüglich des Hefewachstums erkennen. Dies trifft auch für den Vergleich der drei Flüssigmedien untereinander zu. Unter gleichen Versuchsbedingungen scheinen Flüssigmedien den Hefen bessere Lebensverhältnisse zu bieten als Festmedien. Dieser Unterschied wird jedoch erst bei Inokulation von Einzelkeimen erkennbar.

3.3.1.2. Empfindlichkeitsvergleich von Fest- und Flüssig-Nährmedien zum Hefenachweis im Vaginalsekret

Bei den oben genannten Untersuchungen wurden nur Candida albicans-Stämme angewandt, die bereits kultiviert und in frischer Proliferation waren. Die Ergebnisse der Untersuchung sind daher nicht uneingeschränkt auf die Verhältnisse beim Hefenachweis am Patienten anwendbar. Die folgende Untersuchung soll Hinweise geben, ob Unterschiede zwischen dem Hefenachweis im Vaginalsekret zu erwarten sind:

a) bei Verwendung fester gegenüber flüssiger Medien,
b) bei Verwendung verschiedener fester Medien.

a) Empfindlichkeitsvergleich eines Fest- und eines Flüssigmediums zum Hefenachweis im Vaginalsekret

Methode:
Untersucht wurde ein Kollektiv von 100 Frauen. Um für die später beschriebenen epidemiologischen Untersuchungen eventuell die Möglichkeit einer ergänzenden Aussage zu wahren, wurde bei der Auswahl der Frauen darauf geachtet, daß sie im gebärfähigen Alter, jedoch nicht gravide waren und daß keine gynäkologischen Erkrankungen, insbesondere keine Kolpitis, vorlagen.

Das Vaginalsekret wurde mit dem Spekulum gewonnen und mit einem sterilen Watteträger aufgenommen. Mit einer Seite des Watteträgers wurde erst der Nährboden beimpft, anschließend der Watteträger in der Nährlösung ausgewaschen.
Als Medien kamen GRÜTZ-III-Agar und SABOURAUD-Dextrose-Lösung zur Anwendung.
Die Kulturen wurden bei 28°C inkubiert und nach 2, 3 und 5 Tagen abgelesen. Von positiven Flüssigmedien und bei Diskrepanzen zwischen Fest- und Flüssigmedium wurde auf GRÜTZ-III-Agar überimpft und gesondert differenziert.

Ergebnisse:
Die Probandinnen waren 15 bis 41, im Mittel 30 Jahre alt.

Der Hefenachweis gelang insgesamt bei 15 Frauen.
Von 42 Frauen unter hormonaler Kontrazeption hatten 9 einen Hefebefall, von den 58 restlichen nur 6.
Bei den nachgewiesenen Hefen handelte es sich um:

Candida albicans	10 Fälle
Candida spez.	2 Fälle
Torulopsis spez.	2 Fälle
Nicht typisiert	1 Fall.

Auf dem Festmedium wuchsen 14 mal, im Flüssigmedium 13 mal Hefen. Das Hefewachstum in den beiden Medien war übereinstimmend in 12 Fällen. In diesen Fällen waren auch die nachgewiesenen Hefestämme morphologisch und physiologisch gleich.

Nährmedium		Hefenachweis
Fest	Flüssig	
ø	+	1
+	ø	2
+	+	12
Gesamt 14	13	15

Nur auf der Agarplatte war in 2 Fällen jeweils eine Kolonie von Candida albicans gewachsen, in einem Fall fand sich nur in der SABOURAUD-Lösung kräftiges Wachstum von Torulopsis glabrata.

b) Empfindlichkeitsvergleich verschiedener Festmedien zum Hefenachweis im Vaginalsekret

Methode:
Untersucht wurde das Vaginalsekret von 100 Frauen aus der gynäkologischen Sprechstunde und 100 Schwangeren in der zweiten Graviditätshälfte. Das mit Rinnenspekulum gewonnene Sekret wurde möglichst zu gleichen Teilen auf den einzelnen Medien ausgestrichen.
Zur Anwendung kamen die fünf Medien:

Malz-Agar
SABOURAUD-Dextrose-Agar
GRÜTZ-III-Agar
Selektiv-Agar für pathogene Pilze
KIMMIG - Agar

(Weitere Bearbeitung vgl. S. 13 u. 25f.)

Das nachgewiesene Hefewachstum wurde grob makroskopisch unterteilt in:

+	ganz vereinzelte Kolonien
++	reichlich Einzelkolonien
+++	massenhaft Einzelkolonien
++++	überwiegende bis vollständige Rasenbildung.

Ergebnisse:

a) Nichtschwangere

Die Probandinnen waren 19 bis 71, im Mittel 37 Jahre alt.

Ein Hefebefall wurde bei 27 Frauen festgestellt.
Es handelte sich um:

Candida albicans	21 Fälle
Candida tropicalis	1 Fall
Candida krusei	1 Fall
Torulopsis spez.	4 Fälle.

Tabelle 3: Das makroskopische Hefewachstum auf verschiedenen Nährböden. Kollektiv: 100 Nichtgravide.

Hefewachstum	+	++	+++	++++	Gesamt
Malz-Agar	4	6	11	5	26
SABOURAUD-D.-A.	6	6	9	5	26
GRÜTZ-III-Agar	6	4	10	7	27
Selektiv-Agar	4	7	7	3	21*
KIMMIG - Agar	6	5	9	6	26

* 6 Hefestämme waren Cycloheximid-empfindlich.

In einem Fall wurde lediglich auf GRÜTZ-III-Agar eine Einzelkolonie von Candida albicans nachgewiesen. Malz-Agar, SABOURAUD-Dextrose-Agar und KIMMIG-Agar waren in je einem Fall negativ, während auf den übrigen Medien Hefewachstum feststellbar war. In allen drei Fällen wuchsen auf den übrigen Medien jedoch nur ganz vereinzelt Kolonien. 6 mal wurde das Hefewachstum durch Cycloheximid unterdrückt.

Unter Berücksichtigung der Cycloheximid-Empfindlichkeit war der Hefenachweis insgesamt ebenso wie das makroskopisch beurteilte Wachstum auf allen fünf Medien weitgehend gleich. Nur die Geschwindigkeit des Wachstums der einzelnen Kulturen ließ gewisse Unterschiede erkennen. Das Wachstum war auf GRÜTZ-III-Agar nach 2 und 3 Tagen meist deutlich kräftiger als auf den übrigen Medien.

b) Schwangere

Die Probandinnen waren 18 bis 40, im Mittel 27 Jahre alt. Ein Hefebefall wurde bei 18 Frauen festgestellt. Es handelte sich um:

Candida albicans	11	Fälle
Candida parapsilosis	1	Fall
Candida krusei	1	Fall
Torulopsis spez.	2	Fälle
Saccharomyces cerev.	2	Fälle
Nicht typisierbar	1	Fall.

In diesem Kollektiv wurde in einem Fall nur auf GRÜTZ-III-Agar und auf SABOURAUD-Dextrose-Agar je eine Kolonie von Candida albicans nachgewiesen. Der KIMMIG-Agar war einmal negativ bei ganz vereinzeltem Hefewachstum auf den übrigen Medien. 6 Hefestämme waren Cycloheximid-empfindlich.

Insgesamt waren auch in diesem Kollektiv Hefenachweis und makroskopisch beurteiltes Wachstum unter Berücksichtigung der Cycloheximid-Empfindlichkeit auf allen fünf Medien weitgehend gleich.

Tabelle 4: Das makroskopische Hefewachstum auf verschiedenen Nährböden. Kollektiv: 100 Gravide.

Hefewachstum	+	++	+++	++++	Gesamt
Malz-Agar	3	1	7	6	17
SABOURAUD-D.	4	1	8	5	18
GRÜTZ-III	3	3	5	7	18
Selektiv-Agar	2	1	5	3	11*
KIMMIG-Agar	2	3	5	6	16

* 6 Hefestämme waren Cycloheximid-empfindlich.

3.3.1.3. Hefenachweis bei mehrfacher Untersuchung in zeitlichem Abstand

Diese Untersuchung wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Wertigkeit des einmaligen Abstriches zum Hefenachweis gegenüber Mehrfachabstrichen darzustellen.

Methode:
Bei 55 Graviden wurde in der zweiten Graviditätshälfte dreimal ein Abstrich im jeweiligen Abstand von 2 bis maximal 3 Tagen entnommen. Um eine exogene Beeinflussung der Befunde

zu vermeiden, hielten die Frauen während des Untersuchungszeitraumes sexuelle Karenz ein. Die Ausstriche wurden auf GRÜTZ-III-Agar angelegt und in der beschriebenen Form weiterbearbeitet (vgl. S. 13 u. 25f.).

Ergebnisse:
Ein Hefenachweis erfolgte bei 12 Graviden.

Pat.-Nr.		1.Abstrich	2.Abstrich	3.Abstrich
3	C.albicans	+	+	++
9	Torulopsis	++++	+++	+++
20	C.albicans	++++	++++	++++
23	C.albicans	++	+++	+++
30	Torulopsis	++++	+++	+++
35	C.albicans	+++	+++	+++
37	C.albicans	+++	+++	+++
39	C.albicans	+	+	+++
47	Sac.cerev.	++	+	+++
54	Nicht typ.	++++	++++	++++
84	Sac.cerev.	0	+	0
87	C.albicans	+++	+++	+++

In der tabellarischen Aufstellung wurden aus Übersichtsgründen 43 Frauen, deren Abstriche immer negativ waren, nicht berücksichtigt. Die Aufstellung zeigt, daß bei 11 Hefeträgerinnen der Keimnachweis durch alle drei Abstriche möglich war. Bei makroskopischer Beurteilung änderte sich die Wachstumsdichte in den einzelnen Abstrichen bei der jeweiligen Probandin nur gering.

Bei der Patientin Nr. 84, einer 23-jährigen Diabetikerin, wuchsen im zweiten Abstrich 4 Kolonien von Saccharomyces cerev. Bei dieser Patientin wurden in der Folgezeit noch drei weitere Kontrollen durchgeführt. Der Befund blieb jeweils negativ.

3.3.1.4. Diskussion

Die Wachstumsbedingungen für Hefen waren nach den in vitro bzw. in vivo durchgeführten Vergleichsuntersuchungen in den einzelnen Flüssigmedien und auf den verschiedenen benutzten Festmedien weitgehend gleich. Das Wachstum schien auf GRÜTZ-III-Agar in den ersten drei Tagen etwas stärker zu sein. Der Selektiv-Agar für pathogene Pilze erwies sich auch durch diese Untersuchung als nicht geeignet für den Hefenachweis in der Gynäkologie, da in ca. 1/4 der Fälle ein Wachstum vorhandener Hefen, die zum Teil durchaus pathogen sein können (z. B. Torulopsis, Candida tropicalis, etc.), unterdrückt wurde.
Flüssigmedien waren unter in vitro Bedingungen empfindlicher im Nachweis einzelner Hefen als Festmedien. Bei der Untersuchung von Vaginalsekreten ließ sich kein Unterschied zwischen der Empfindlichkeit von Fest- und Flüssigmedium erkennen. Dies mag durch die geringe Zahl der Untersuchungen mitbedingt sein. In einer früheren Arbeit (239), bei der 2.008 Vaginalsekrete gleichzeitig mit einem Fest- und Flüssigmedium untersucht wurden, wurde ebenfalls kein wesentlicher Unterschied in der Nachweisfähigkeit der Medien festgestellt (Hefenachweis übereinstimmend in 208 Fällen, Festmedium allein 7 Fälle, Flüssigmedium allein 11 Fälle). Es muß zu dieser Arbeit jedoch kritisch angemerkt werden, daß das Untersuchungsziel primär nicht auf den Hefenachweis im Flüssigmedium ausgerichtet war.

Weitere vergleichbare Untersuchungen fanden sich nur bei GEMEINHARDT (1971) und LACHENICHT et al. (1969).
GEMEINHARDT führte Untersuchungen an Abstrichtupfern von 500 Patientinnen durch und fand eine Differenz des Hefenachweises von 4,4 % zwischen Festkultur (166/500) und Flüssigmedium (188/500). Insgesamt wurden mit dem Festmedium 11,7 % der mit dem Flüssigmedium erwiesenen positiven Fälle nicht erkannt. Der Autor wertet den Unterschied als gering. Bei kritischer Betrachtung läßt seine Methodik - die Abstrichwatteträger waren Stunden bis 4 Tage alt, wurden auf die Platten aufgedrückt und anschließend in toto in die Nährlösung gegeben - eine Begünstigung des Flüssigmediums erkennen.
LACHENICHT et al. stellten bei 170 Untersuchungen geringe Unterschiede zwischen Fest- und Flüssigkultur fest. Der Hefenachweis gelang übereinstimmend in Fest- und Flüssigmedium in 50 Fällen, nur auf dem Festmedium in 1 Fall und nur in der Nährlösung in 5 Fällen.

Der Umstand, daß unter in vivo Bedingungen keine größeren Unterschiede der Nachweiskraft zwischen Flüssig- und Festmedium feststellbar waren, mag dadurch mitbegründet sein, daß Fälle einer vaginalen Hefebesiedelung durch ganz vereinzelte Keime selten sind. Solche Fälle sind nur zu erwarten, wenn keine Faktoren vorliegen, die das Hefewachstum begünstigen können oder nach einer antimykotischen Therapie, die nicht zur vollständigen Sanierung führte. Bei Vorliegen wachstumsbegünstigender Faktoren darf mit einer Vermehrung von Einzelkeimen innerhalb kurzer Zeit gerechnet werden, sodaß auch das Festmedium anspricht.

Der Einsatz von Flüssigmedien zum Hefenachweis im gynäkologisch-geburtshilflichen Bereich bringt gegenüber der Agarplatte gewisse Nachteile:
Das Flüssigmedium läßt nur die Differenzierung "positiv" oder "negativ" zu, die Wachstumsform auf der Agarplatte gibt da-

gegen Hinweise auf die Keimzahl im ausgespatelten Sekret. Fälle mit ganz vereinzelten Hefekolonien müssen differentialdiagnostisch besonders kritisch bewertet werden.
Bei Flüssigmedien besteht die Gefahr falsch negativer Befunde, da das Vaginalmaterial oft reichlich Bakterien enthält, die das Hefewachstum unterdrücken können.
Bei der Arbeit mit Flüssigmedien ist die Gefahr der Personal- und Selbstkontamination eher als beim Festmedium gegeben.

Die Frage nach der klinischen Bedeutung von Einzelkeimen in der Vagina läßt sich heute noch nicht sicher beantworten, da bislang keine Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen Hefekeimzahlen und klinischer Symptomatik vorliegen. Aus diesem Grunde soll nach einer Empfehlung der Paul-EHRLICH-Gesellschaft für antimikrobielle Chemotherapie (1977) jeder Hefenachweis in der Vagina als pathognomonisch bedeutsam gewertet werden, während für andere nicht invasiv zu gewinnende Untersuchungsmaterialien (z. B. Sputum, Spontanurin, Stuhl) Keimzahlen unter 1×10^3/ml bzw. g als pathognomonisch unbedeutend gelten.

Bei den nachfolgend beschriebenen Untersuchungen wurde das Vaginalsekret mit dem Rinnenspekulum oder einem speziellen sterilen Spatel gewonnen. Durch dieses Vorgehen wird immer reichlich Vaginalmaterial ausgespatelt. Bei Vorliegen von Faktoren, die das Hefewachstum optimieren, dürften im Kontaminationsfall die Hefen in solcher Zahl vorliegen, daß eine Erfassung mit einmaligem Abstrich möglich ist. Bei Fehlen wachstumsoptimierender Faktoren muß das Ergebnis einer einmaligen Untersuchung kritisch gewertet werden, da sich Einzelkeime dem einmaligen Nachweis möglicherweise entziehen.

3.3.1.5. Zusammenfassung

Der Einsatz von Flüssigmedien ist zum Nachweis geringer Keimzahlen erforderlich. Niedrige Keimzahlen sind nach einer nicht ausreichenden antimykotischen Therapie zu erwarten, in seltenen Fällen jedoch auch bei Fehlen von Faktoren, die das Hefewachstum in der Vagina optimieren.
In solchen Fällen kann die Rate positiver Befunde durch Mehrfachuntersuchungen möglicherweise gesteigert werden.
In der Geschlechtsreife, Gravidität etc. dürften Hefen im Vaginalbereich so gute Lebensbedingungen finden, daß sie kurz nach Inokulation zu Keimzahlen proliferieren, die mit dem Festmedium hinreichend sicher erfaßbar sind.

3.4. Morphologische Differenzierung von Candida albicans

Das makroskopische Aussehen der Primärkulturen läßt auch bei Standardisierung der Nährmedien nur Vermutungsdiagnosen zu. Wachstumsart und Aussehen der Kolonien können durch bakterielle Beimengungen erheblich abgeändert werden. Gleiches gilt für das Aussehen der Keime bei mikroskopischer Beurteilung von Nativmaterial oder Primärkultur (Abb. 3 bis 6).

Zur Identifizierung der jeweils gewachsenen Hefeart wird von der Primärkultur zunächst auf Reis-Agar überimpft.

Reis-Agar

20	g	Reiskörner (sog. Brühreis)
30	g	Agar-Agar (Difco)
1.000	g	Wasser

Auf eine der Differenzierung vorgeschaltete Reinigung der Erreger, etwa mit RAULIN'scher Lösung, kann verzichtet werden, wenn auf der Primärkultur die nachgewiesenen Hefen zu-

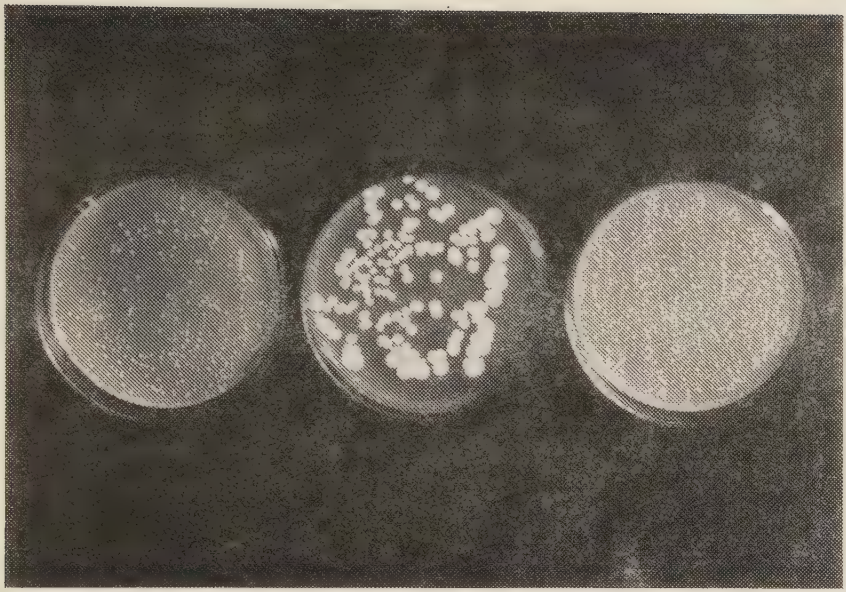


Abbildung 3: Primärkulturen auf Nervina-Agar
Links: Stäbchenbakterien
Mitte: Hefen
Rechts: Kokken

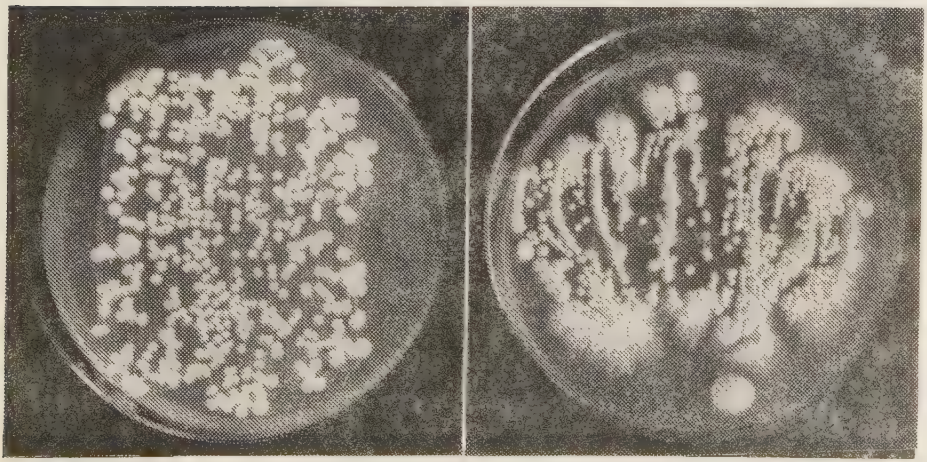
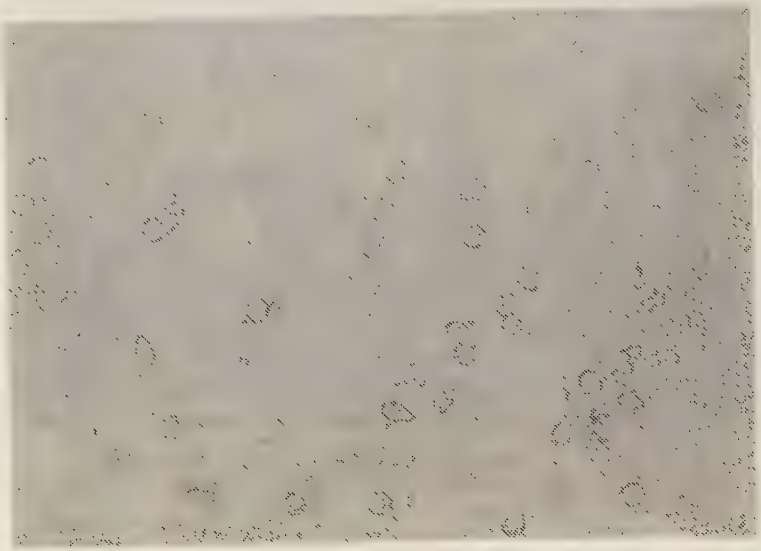


Abbildung 4: Primärkulturen auf Nervina-Agar
Links: Candida albicans untermischt mit coliformen Bakterien (48 Std.)
Rechts: Candida albicans (7 Tage)

Abbildung 5: Candida albicans auf Reisagar
Direktmikroskopie im abgeblendeten Hellfeld
(Objektiv 25x)



PSEUDOMYZEL — CHLAMYDOSPOREN — BLASTOSPOREN

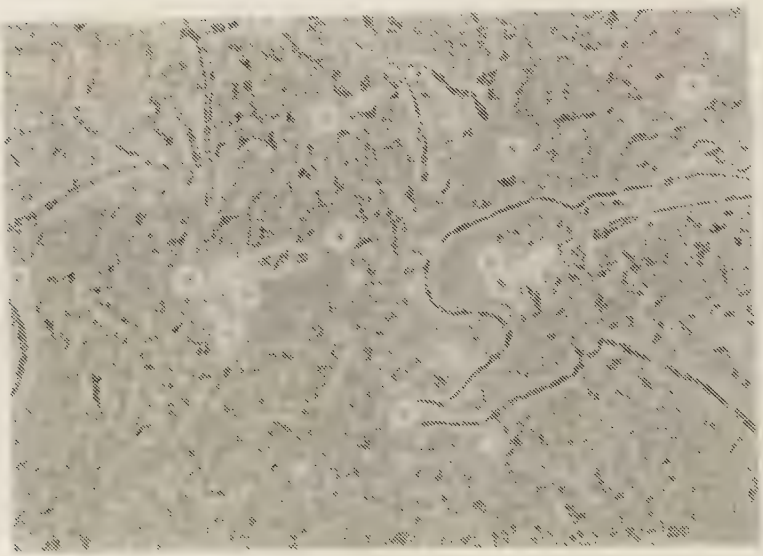


Abbildung 6: Candida albicans
Quetschpräparat von der Reisagar-Kultur
Phasenkontrast (Objektiv 25x)

Abbildung 7:
Reisagar-Kultur
(nach TASCHDJIAN)
vgl. Abb. 3 u.4

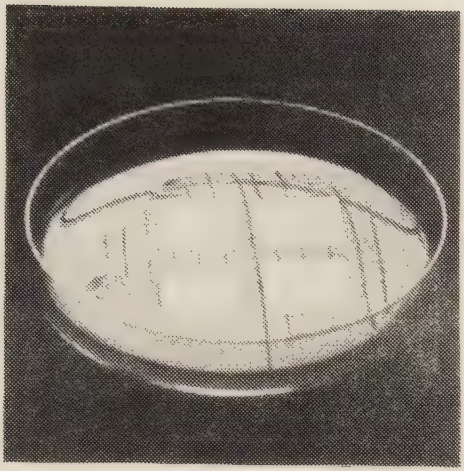


Abbildung 8:
Candida albicans im
Fermentationstest

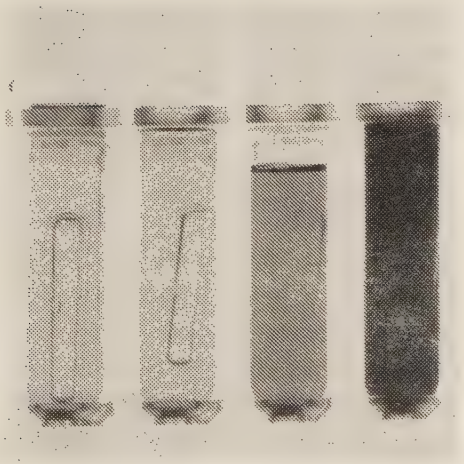
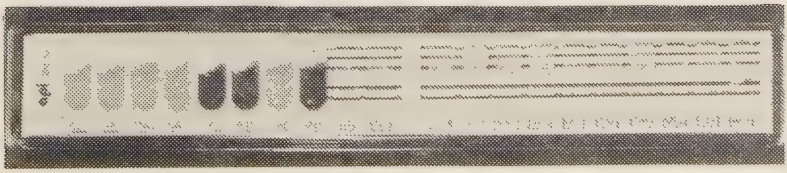


Abbildung 9:
Candida albicans im API 20-Candida-System



mindest stellenweise größere Reinkulturen bilden, die makroskopisch ein gezieltes Abimpfen gestatten (Abb. 3).

Die Reis-Agar-Methode wurde 1953 von TASCHDJIAN entwickelt und von RIETH, ITO und SCHIRREN 1958 verfeinert. Bei dieser Methode werden die genannten Hefespezies und Geotrichum durch Nährstoff- und Sauerstoffarmut zu einem meist charakteristischen artspezifischen Wachstum gezwungen, das mikroskopisch direkt beurteilbar ist.

Anlegen der Kulturen:
Material von der Primärkultur wird mit steriler Öse in dünnen Einzelstrichen auf die Reis-Agarplatte übertragen. Anschließend werden Deckgläser auf den beimpften Nährboden aufgelegt (Abb. 7). Nach einer Bebrütungszeit von 24 bis 48 Stunden bei 18 bis 22°C werden die Kulturen direkt mikroskopiert.

Die verschiedenen Hefearten und Gattungen zeigen charakteristische Blastosporen und häufig Pseudomyzelbildung. Candida albicans bildet darüber hinaus Chlamydosporen (= Mantelsporen) (Abb. 5 bis 6). Dieses Charakteristikum läßt sich ansonsten nur noch bei Candida stellatoidea beobachten. Es ist ungeklärt, ob Candida stellatoidea tatsächlich eine eigene Art darstellt oder ob es sich lediglich um eine Variante von Candida albicans handelt (C. albicans assimiliert Saccharose, C. stellatoidea nicht) (147), die nach RIETH (1958) sehr selten vorkommt. C. stellatoidea wurde daher in den beschriebenen Untersuchungen nicht gesondert differenziert.

Die morphologische Methode der Reis-Agar-Kultur reichte aus zur Identifizierung von Candida albicans. Alle Hefen, die keine Chlamydosporenbildung zeigten, wurden mit physiologischen Methoden weiter differenziert und unter Berücksichtigung des morphologischen Verhaltens identifiziert (Schema 1)

3.5. Physiologische Differenzierung weiterer Hefearten

Die Pilze haben unterschiedliche Fähigkeiten, verschiedene Zucker zu fermentieren (43) und zu assimilieren (147). Außerdem vermögen sie in unterschiedlichem Maße Nitrat zu assimilieren (146). Unterschiedliche Säure- und Gasbildung bei der Fermentation der einzelnen Zucker und die Trübung bei der Kohlehydrat- und Stickstoffassimilation lassen nach den Tabellen von LODDER und KREGER-VAN RIJ (1952) eine exakte Differenzierung der einzelnen Hefearten zu.

Zuckerfermentation

Verwandt wurden die 4 Zucker:

Glukose
Maltose
Saccharose
Laktose.

Als Indikator für die Säurebildung diente Bromthymolblau, das sich im neutralen Milieu grün, bei Säurebildung gelb färbt. Die Gasbildung wird mit DURHAM-Röhrchen nachgewiesen (Abb. 8).

Zusammensetzung der Reaktionslösungen:

2	g	Zucker
2	g	Pepton
0,7	ml	Bromthymolblau
ad 100	ml	Wasser

Verarbeitung:
Je 5 ml Zucker/Pepton-Lösung werden in Reagenzgläser gefüllt und ein DURHAM-Röhrchen eingebracht. Nach Entlüften des DURHAM-Röhrchens werden die Gefäße 30 Minuten in den Dampftopf gegeben.
Bei der vorliegenden Untersuchung wurde in Anlehnung an die Bestimmungstabellen von DIDDENS u. LODDER ein vereinfachtes

Schema 1

Vereinfachtes Schema zur Identifizierung von Hefen im gynäkologischen Bereich

	Morphologische Merkmale auf Reis-Agar	Fermentation			
		Glukose	Maltose	Sac-charose	Laktose
Candida albicans	Chlamydosporen Pseudomyzel Blastosporen	S G	S G	S -	- -
Candida tropicalis	Pseudomyzel Blastosporen	S G	S G	S G	- -
Candida pseudotrop.	Pseudomyzel Blastosporen	S G	- -	- -	S G
Candida krusei	Pseudomyzel Blastosporen	S G	- -	- -	- -
Candida spezies	Pseudomyzel Blastosporen	? ?	? ?	? ?	? ?
Torulopsis glabrata	Nur kleine Blastosporen	S G	- -	- -	- -
Torulopsis spezies	Nur kleine Blastosporen	? ?	? ?	? ?	? ?
Geotrichum candidum	Arthrosporen				

S = Säurebildung
G = Gasbildung
? = Reaktion zweifelhaft

System der Zuckerfermentation verwandt und auf die Assimilationsmethodik verzichtet. Das Schema läßt die Identifizierung der wesentlichen im gynäkologischen Bereich vorkommenden Hefearten zu und hat sich auch bei anderen Autoren bewährt (179, 229, 305). Mit dem vereinfachten Schema gelingt die exakte Identifizierung von 98 % der nachgewiesenen Candida-Arten. Torulopsis glabrata läßt sich nur in 50 % eindeutig identifizieren. Unter Einbeziehung der morphologischen Merkmale konnten jedoch die Gattungen Candida, Torulopsis und Geotrichum sicher getrennt werden. Die nicht sicher identifizierbaren Spezies wurden als Candida spezies oder Torulopsis spezies zusammengefaßt (Schema 1).

Zur Überprüfung der Sicherheit sowohl der morphologischen wie physiologischen Bestimmungen wurden Referenzstämme der Hefesammlung des "Centraal-Bureau Voor Schimmelcultures" in Baarn/Holland und des "Institute of Mycology" in Atlanta/USA herangezogen.

In den letzten 2 Jahren wurde anstelle der selbsthergestellten Zuckerfermentationsreihen ein standardisiertes System benutzt, das unter der Bezeichnung "API 20 Candida" im Handel ist (Vertrieb: Biologische Arbeitsgemeinschaft, Lich/Hessen). Bei diesem System sind die verschiedenen Zucker zur Fermentation und Assimilation sowie Cycloheximid auf einer Testplatte angeordnet (Abb. 9). Analog zur konventionellen Reihe wird ein positiver Ausfall der Fermentation durch den Farbindikator Bromthymolblau und durch Gasbildung angezeigt, positiver Ausfall der Assimilation durch Trübung infolge Keimvermehrung gegenüber den Kontrollröhrchen. Bei Resistenz gegen Cycloheximid zeigt sich in diesen Röhrchen ein Pilzwachstum. Das System zeigte gute Ergebnisse in der Fermentationsreihe. (Bestimmungstabelle s. Anhang I)

4. DER EINFLUSS VON WASSERSTOFFIONENKONZENTRATION UND KOHLEHYDRATEN AUF DAS HEFEWACHSTUM

In der Gravidität kommt es zu einem deutlichen Anstieg des vaginalen Hefebefalls. Dieser wird von vielen Autoren allgemein mit den schwangerschaftsspezifischen endokrinologischen Veränderungen durch die im Corpus luteum und der Plazenta synthetisierten Hormone in ursächlichen Zusammenhang gebracht (33, 34, 44, 108, 204, 309 u.a.). Ein direkter Einfluß von Östrogenen und Progesteron auf das Hefewachstum in vitro, der in zwei älteren Untersuchungen angenommen wurde (15, 221), ließ sich bei neueren Untersuchungen nicht nachweisen (112, 184, 210). Unter den ätiologischen Faktoren stehen im Besonderen zur Diskussion:

1. Veränderungen des Vaginal-pH,
2. die Zunahme des Glykogengehaltes des Vaginalepithels.

4.1. Wasserstoffionenkonzentration

4.1.1. Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf das Hefewachstum in vitro

Untersuchungen von POLEMANN (1961) zur Abhängigkeit des Hefewachstums von der Wasserstoffionenkonzentration ergaben, daß die Grenzwerte zwischen Ruhe und Proliferationsphase der Hefen zwischen 3,1 und 3,5 im sauren und 10,0 und 9,5 im alkalischen Bereich liegen. Bei pH-Werten von 3,5 bis 9,5 inkl. erfolgt demnach eine Proliferation der Keime. Ein geringes Wachstumsoptimum ließ sich zwischen 4,4 und 6,8 ermitteln.
MEINHOF (1974) zeigte indirekt durch Expositionsversuche von Candida albicans in HCl-versetzten Lösungen, übereinstimmend mit GEDEK (1968), daß physiologisch erreichbare Säuregrade das Candida-Wachstum nicht beeinflussen.
Im Rahmen der eigenen in vitro Untersuchungen wurde ebenfalls der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf das Hefewachstum überprüft:

4.1.1.1. Methode

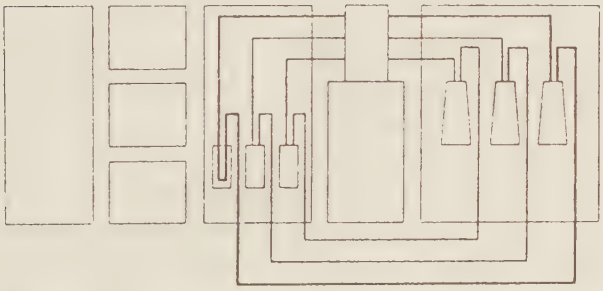
Die Wachstumsprüfungen wurden in einem Turbidimeter durchgeführt.

Turbidimetrie

Die fotometrische Trübungsmessung im Turbidimeter ist eine sehr empfindliche Methode zur quantitativen Messung des Wachstums von Mikroorganismen. Bei Einsaat von 1×10^5 Hefezellen/ml und Absorptionseinstellung auf 0 % wird Vollabsorption bereits durch Vermehrung auf 1×10^7 Keime/ml erreicht. Daher ist die Methode auch als empfindliche Messung bei der Wachstumsprüfung von Hefen anerkannt.

Verwandt wurde die Apparatureinheit der Fa. LEITZ / Wetzlar.

Schematische Darstellung des Turbidimeters



In einem auf 28°C beheizten Wasserbad stehen 6 Erlenmeyer-Schliffkolben, die als Kulturgefäße dienen. In ihnen befinden sich die Nährlösungen mit der jeweiligen Keimeinsaat. Um ein Absetzen der Keime zu verhindern, werden die Ansätze magnetisch gerührt. Ein Kolben dient als Bezugsgröße (O-Wert) und enthält nur Nährlösung, ein zweiter Kolben dient als Wachstumskontrolle und enthält Nährlösung + Keime. Die restlichen Kolben werden mit der zu prüfenden Substanz beschickt und enthalten demnach Nährlösung + Keime + Prüfsubstanz.

Jeder Erlenmeyer-Kolben ist mit einer Durchlaufküvette in einem Eppendorf-Photometer verbunden. Der Lösungsansatz wird kontinuierlich mit Hilfe einer Schlauchpumpe durch die Küvetten geleitet. Alle 12 Sekunden erfolgt ein automatischer Meßvorgang, so daß an jeder Küvette alle 72 Sekunden eine Messung durchgeführt wird. Der Meßwert als Durchlässigkeit in % (O-Wert = 100 % Durchlässigkeit) wird über einen Mehrkanal-Punktschreiber aufgezeichnet.

Zu Beginn der Messung wird der O-Punkt (= 100 % Durchlässigkeit) am Leerwert eingestellt. Der Trübungswert der Vollwerte ist nur gering (s. Abb.10-13). Nach ca. 4 - 6 Stunden beginnt die Wachstumsphase der Keime, die logarithmisch abläuft. Sie verläuft in der Wachstumskontrolle in Form einer Kurve mit einer Steigung, die einer Trübungszunahme = Durchlässigkeitsabnahme von ca. 10 % pro Stunde entspricht.

Gewinnung des Inokulums

Candida:

Als Testkeime wurde ein Candida-Laborstamm, im folgenden "Candida RÜCK" genannt, herangezogen.

Eine 24-Stunden-Kultur von Candida albicans wird mit 0,9 %iger NaCl-Lösung abgeschwemmt und durch Verdünnung photometrisch

auf eine Standard-Absorption gebracht. Diese entspricht einer Keimdichte von 5 x 10^6 / ml Substrat, das mit der jeweiligen Nährlösung auf die gewünschte Keimzahl pro ml verdünnt wird.

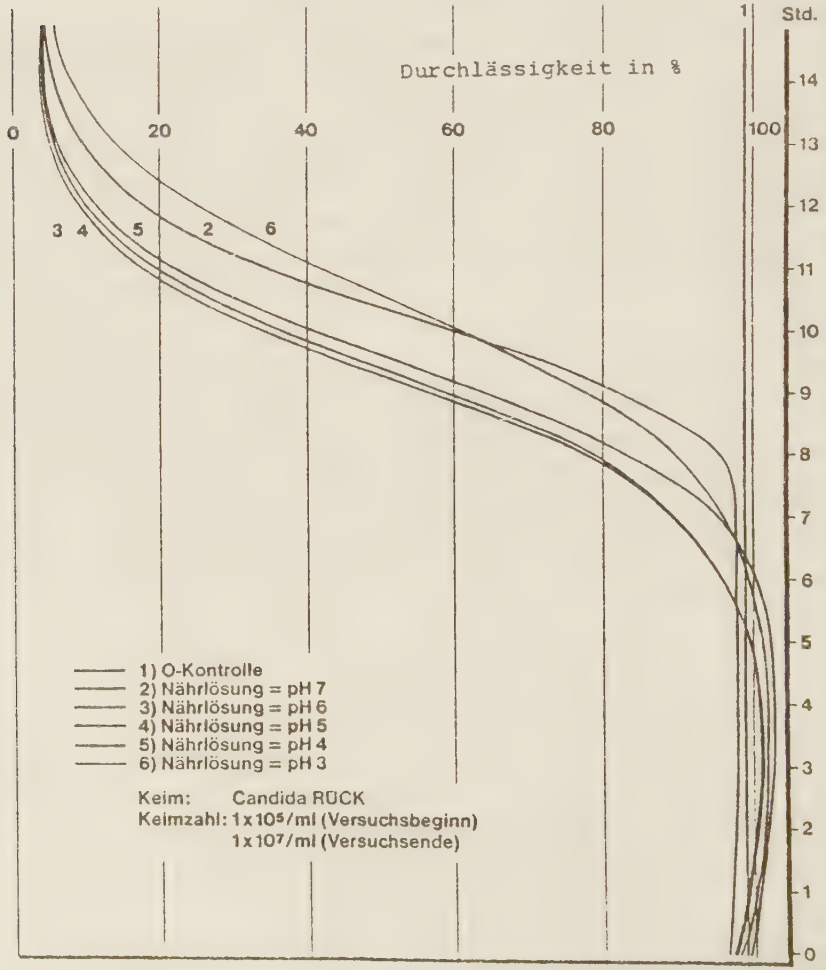
Lactobacillus acidophilus:

Eine Kultur wurde nach 48-stündiger anaerober Bebrütung mit 0,9 %iger NaCl-Lösung abgeschwemmt und die vorhandene Keimdichte mit einer Zählkammer nach NEUBAUER (Schichtdicke 0,02 mm) bestimmt. Die gewünschte Keimzahl wurde durch weiteres Verdünnen mit Nährlösung (YMB oder YNB, vgl. Anhang) erreicht.

4.1.1.2. Ergebnisse

In den pH-Bereichen 3 bis 7 läßt sich kein Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf das Hefewachstum erkennen. Alle Kurven verlaufen im Bereich der methodischen Schwankungsbreite (Abb.10). Auch bei Einstellung der Nährlösung auf Abstufungen der pH-Grade um jeweils 0,2 im Bereich von pH 4 bis 6 ließ sich keine Abweichung der Wachstumskurven feststellen.

Abbildung 10: Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf das Hefewachstum (Prüfung im Turbidimeter)



4.1.2. Veränderungen des Vaginal-pH

Der pH in der gesunden Vagina schwankt nach VASTERLING (1961) zwischen 3,8 und 4,5. Er wird aufrechterhalten durch die Aktivität der DÖDERLEIN'schen Bakterien und macht in Abhängigkeit vom ovariellen Zyklus nur geringe Schwankungen durch. Leicht alkalische Werte lassen sich lediglich unmittelbar nach der Menstruation vorübergehend feststellen (55, 294). Auch während der Gravidität bleibt das Milieu sauer. Hier liegt der pH-Wert nach LISTON und CRUICKSHANK (1940) bei 4,5, nach MÜLLER (1960) ziemlich konstant bei 4,0.

Untersuchungen, die wir zur pathogenetischen Bedeutung von Haemophilus vaginalis (169, 249) durchführten, ergaben bezüglich der vaginalen Wasserstoffionenkonzentration folgende Befunde:

4.1.2.1. Material und Methode

Bei insgesamt 200 Frauen (Alter < 50 Jahre) wurde in Form der Reihenuntersuchung der aktuelle pH des Gesamt-Vaginalsekretes, das sich mit dem Spekulum gewinnen ließ, festgestellt. Die Prüfung erfolgte mit einem in der Chemie gebräuchlichen Universalindikatorpapier, das in den Bereichen 3,6 bis 5,5 und 5,5 bis 7,0 Abstufungen von 0,2 pH-Graden erkennen läßt. Das Indikatorpapier wurde erst nach weitmöglichem Aufsaugen aller freien Flüssigkeiten des gewonnenen Vaginalfluors ausgewertet. Der so bestimmte ph-Wert entspricht mit großer Wahrscheinlichkeit dem der nichtzellulären Anteile des Vaginalsekretes. Trotz der großen Fehlergrenze der Meßmethode, die bei der Wertung der Ergebnisse zu berücksichtigen ist, haben wir sie der pH-Messung mit Elektroden aus folgenden Gründen vorgezogen:
Bei Anwendung von Meßelektroden im Rahmen einer anderen Untersuchung fanden wir starke Schwankungen bei punktuellen

Messungen an verschiedenen Stellen der Vagina. Die Unterschiede betrugen oft bis zu einem pH-Grad. Die hohe Empfindlichkeit der Elektrode ermöglicht zusätzliche Meßfehler durch unterschiedlichen Druck auf die Vaginalhaut, unvollständige Benetzung und Einflüsse des Zelldetritus. Die Methode ist daher unseres Erachtens für reproduzierbare Direktmessungen des pH-Wertes in der Vagina nur schwer mit der erforderlichen Sicherheit standardisierbar.

4.1.2.2. Ergebnisse

Die Probandinnen des Nicht-Graviden-Kollektivs (n = 150) waren 16 bis 49, im Mittel 34 Jahre alt. Die Probandinnen des Graviden-Kollektivs (n = 50) befanden sich in der zweiten Graviditätshälfte. Sie waren 19 bis 41, im Mittel 28 Jahre alt.
Der durchschnittliche vaginale pH-Wert betrug bei Nicht-Graviden 4,7, bei Graviden 4,3 (Tabelle 5).
Die niedrigsten Einzelwerte wurden mit 3,8 bei Nicht-Graviden (n = 12) und mit 4,0 bei Graviden (n = 17) ermittelt, die höchsten mit 5,8 bei Nicht-Graviden (n = 7) und mit 5,4 bei einer Graviden.

Tabelle 5: Vaginal-pH bei Nicht-Graviden und Graviden

	Durchschnittlicher Vaginal - pH	
	Nicht-Gravide	Gravide
Gesunde Vaginal-verhältnisse	4,7 $S_{\bar{x}}$ = 0,06 (n = 112)	4,24 $S_{\bar{x}}$ = 0,05 (n = 43)
Vaginitis	4,92 $S_{\bar{x}}$ = 0,14 (n = 23)	4,52 $S_{\bar{x}}$ = 0,2 (n = 6)
Gesamt	4,71 $S_{\bar{x}}$ = 0,06 (n = 135)°	4,27 $S_{\bar{x}}$ = 0,05 (n = 49)°°

Bei °15 bzw. °°1 Probanden war eine Messung nicht möglich

Bei Aufgliederung des Probandenkollektivs unter ausschließlicher Berücksichtigung des klinischen Befundes zeigten die Probandinnen mit einer Vaginitis nur eine geringe Verschiebung des mittleren pH zum Alkalischen gegenüber den vaginal Gesunden. Die Verschiebung betrug bei Nicht-Graviden 0,22, bei Graviden 0,28 (Tabelle 5).

Während sich die pH-Werte bei Nicht-Graviden auf das Spektrum von 3,8 bis 5,8 verteilten (Tabelle 6), war der pH nach dieser Untersuchung bei Schwangeren recht konstant: Bei 85,7 % der Graviden lag der pH im Bereich von 4,0 bis 4,5.

Tabelle 6: Verteilung der vaginalen pH-Werte

pH	Nicht-Gravide n	%	Gravide n	%
< 4,0	12	8,8	-	-
4,0 - 4,4	50	37,0	39	79,6
4,5 - 4,9	14	10,4	5	10,2
5,0 - 5,4	38	28,1	5	10,2
≥ 5,5	21	15,6	-	-
Gesamt	135°	100,0	49°°	100,0

Bei ° 15 bzw. °° 1 Probanden war eine Messung nicht möglich.

Tabelle 7: Der Vaginal-pH in Beziehung zum mikrobiologischen Befund

Mikrobiologischer Vaginalbefund	Durchschnittlicher Vaginal - pH	
	Nicht-Gravide	Gravide
Laktobakterien (DÖDERLEIN-Flora)	4,5 $S_{\bar{x}}$ = 0,11 (n = 25)	4,13 $S_{\bar{x}}$ = 0,03 (n = 20)
Atypische Bakterien	4,84 $S_{\bar{x}}$ = 0,07 (n = 82)	4,44 $S_{\bar{x}}$ = 0,09 (n = 17)
Hefen	4,22 $S_{\bar{x}}$ = 0,1 (n = 18)	4,33 $S_{\bar{x}}$ = 0,22 (n = 6)
Trichomonaden	5,12 $S_{\bar{x}}$ = 0,16 (n = 6)	4,07 $S_{\bar{x}}$ = 0,07 (n = 3)
Keine Erreger nachweisbar u/o nicht meßbar	(n = 19)	(n = 4)

Die Untersuchung der Beziehung zwischen der mikrobiellen Besiedelung und dem durchschnittlichen vaginalen pH-Wert ergab: Bei Hefebefall war keine wesentliche Verschiebung festzustellen. Gegenüber dem pH-Wert bei physiologischer Bakterienflora war der mittlere Vaginal-pH der Nichtschwangeren um ca. 0,3 zum Sauren hin, bei Schwangeren um 0,2 zum Alkalischen hin verschoben. In der Gravidität zeigte sich der pH-Wert auch in Verbindung mit atypischer Bakterienflora nur gering verändert. Auffallend war der saure mittlere pH-Wert bei drei Graviden mit einer Trichomoniasis.

Eine deutliche Verschiebung des pH zum Alkalischen hin zeigt sich bei Nicht-Graviden mit atypischer Bakterienbesiedelung und Trichomoniasis.

4.1.3. Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Untersuchung der vaginalen pH-Verhältnisse stimmen mit den Befunden anderer Autoren (143, 18o, 294) weitgehend überein.
Bei Nicht-Graviden ist die Verschiebung des mittleren pH zum Alkalischen im Zusammenhang mit einem vaginalen Befall durch atypische Bakterien oder Trichomonaden erkennbar.
Die Befunde von SPITZBART (1966), nach denen bei bakterieller und Trichomonadenkolpitis alkalische Werte bis 8,0 erreicht werden, konnten wir jedoch nicht feststellen. Der höchste Wert in der eigenen Untersuchungsreihe betrug bei einer Patientin mit einer Trichomonadenkolpitis und bei 6 Patientinnen mit einer atypischen Bakterienflora 5,8. Auch eine Verschiebung in den alkalischen Bereich, die bei Auftreten von Vaginalmykosen erfolgen soll (109, 270), konnten wir nicht bestätigen. Es ist zu bemerken, daß beide Autoren den Einfluß der Begleitflora bei ihrer Feststellung nicht berücksichtigten. Nach Ausschluß von atypischen Bakterien und Trichomonaden beträgt die pH-Verschiebung durch eine Mykose bei Graviden nach LISTON und CRUICKSHANK (1940) im Mittel 0,4 (auf 4,8) in der eigenen Untersuchung nur 0,2.

Unsere Befunde bestätigen die Ergebnisse von PEETERS et al. (1972). Die Autoren stellten bei ihren Untersuchungen unter Verwendung einer Glaskalomelelektrode eine Verschiebung des mittleren pH zwischen gesunden Graviden und Nicht-Graviden von 0,46 fest.

Gesunde Vaginal-verhältnisse	Nicht-Gravide	Gravide	Differenz
PEETERS et al. (1972)	4,42	3,96	0,46
Eigene Untersuchungen (1977)	4,70	4,24	0,46

Besonders hervorzuheben ist, daß nach unseren Untersuchungen und denen von PEETERS et al. (1972) der mittlere Vaginal-pH in der Gravidität zum sauren Bereich und nicht, wie von CRUICKSHANK und LISTON (1940) angegeben, zum alkalischen hin verschoben ist. Der mittlere vaginale pH dürfte nach allen angeführten Untersuchungen durch die Gravidität also nur unwesentlich beeinflußt werden und allenfalls eine geringe Verschiebung zum Sauren hin erfahren.

Unsere Ergebnisse zum Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf das Hefewachstum zeigen in Übereinstimmung mit den angeführten Untersuchungen von POLEMANN (1971), GEDEK (1968) und MEINHOF (1971), daß das Hefewachstum durch organisch erreichbare pH-Werte unbeeinflußt bleibt. Sie bestätigen die In-vitro-Untersuchungen von PAINE (1958) und HESSELTINE (1959) und die klinischen Beobachtungen von SPITZBART (1966).

4.1.4. Zusammenfassung

Nach der vorliegenden Untersuchung und nach den Befunden anderer Autoren bleibt das Hefewachstum in vitro durch pH-Veränderungen in den Bereichen zwischen 3 und 7 unbeeinflußt. Die vaginale Wasserstoffionenkonzentration zeigte bei der von uns angewandten Meßmethode bei Nicht-Graviden eine Schwankungsbreite von 2,0 Graden bei einem Mittelwert von 4,7. Bei Graviden betrug die Schwankungsbreite 1,4 Grade bei einem Mittelwert von 4,3. Danach ist anzunehmen, daß die Änderung des vaginalen pH in den angegebenen Bereichen keinen Einfluß auf das Hefewachstum hat.

4.2. Kohlehydrate

Die in den Intermediär- und Superfizialzellen des Vaginalepithels vorkommenden Polysaccharide bestehen im wesentlichen aus Glykogen. Der Glykogengehalt der Zellen ist bei nichtschwangeren Frauen in der zweiten Zyklushälfte erhöht (275). Ein besonders hoher Glykogengehalt findet sich in der Gravidität (175, 276). Glykogen wird in der Vagina zu Glukose und Maltose abgebaut. Dieser Abbau erfolgt nach W. SCHULZ (1961) durch die DÖDERLEIN'schen Bakterien, nach STOLL (1968) durch epithelzelleigene Fermente.
Um Hinweise auf mögliche Einflüsse der in der Vagina vorhandenen Kohlehydrate auf das Hefewachstum zu erhalten, wurden folgende Untersuchungen in vitro durchgeführt:

4.2.1. Material und Methode

Für die Prüfansätze der Kohlehydrate wurde glukosefreie Nährlösung verwandt. Diese wird im folgenden neben der Yeast-Morphology-Base (YMB s. Anhang) als Yeast-Nitrogen-Base (YNB = YMB abzgl. Dextrose, s. Anhang) bezeichnet.

a) Glukose

Im ersten Versuch wurde Glukose in Konzentrationen von 0,01 %, 0,05 %, 0,1 % und 0,5 % geprüft. Der Ansatz lautete:

1. O-Kontrolle: YNB + 0,5 % Glukose ohne Keime
2. Wachstumskontrolle : YNB + Keime
3. 0,01 % Glukose in YNB + Keime
4. 0,05 % Glukose in YNB + Keime
5. 0,1 % Glukose in YNB + Keime
6. 0,5 % Glukose in YNB + Keime

Die Keimeinsaat betrug jeweils 1 x 10^5/ml Candida RÜCK.

b) Glykogen

Voraufgegangene Versuche hatten ergeben, daß bei verschiedenen Konzentrationen von Glykogen als einziges Kohlehydrat in YNB kein Hefewachstum erfolgte. Im Hinblick auf die bisherigen Kenntnisse über die Aktivität der DÖDERLEIN'schen+ Bakterien in der Vagina, wurde daher in weiteren Versuchen Lactobacillus acidophilus (ATCC 19.992)(Prof.G. REUTER, Berlin) den Untersuchungsansätzen beigegeben.

(+ Der Begriff "DÖDERLEIN'sche Bakterien" umfaßt verschiedene Lactobacilli.
Der angegebene Stamm darf nach REUTER als Referenzstamm angesehen werden.)

Der erste Ansatz mit Glykogen lautete:

1. O-Kontrolle : YMB ohne Keine
2. 1 % Glykogen in YNB + Candida RÜCK
3. 1 % Glykogen in YNB + L. acidophilus
4. 1 % Glykogen in YNB + Candida RÜCK + L.acidophilus
5. YMB + Candida RÜCK
6. YMB + Candida RÜCK + L. acidophilus

Die Keimeinsaat betrug für Candida 5 x10^5/ml, für L.acidophilus 6 x 10^6/ml.
Gewinnung des Inokulums s. 4.1.1.1.

Reproduziert wurde das Ergebnis in einem weiteren Ansatz:

1. O-Kontrolle : YMB
2. 1 % Glykogen in YNB + Candida RÜCK (5 x 10^5/ml)
3. 1 % Glykogen in YNB + L.acidophilus (6 x 10^6/ml)
4. 1 % Glykogen in YNB + L.acidophilus (6 x 10^6/ml)
   + Candida RÜCK (5 x 10^5/ml)
5. 1 % Glykogen in YNB + L. acidophilus (2 x 10^5/ml)
   + Candida RÜCK (5 x 10^5/ml)
6. YMB + L. acidophilus (6 x 10^6/ml)
   + Candida RÜCK (5 x 10^5/ml)

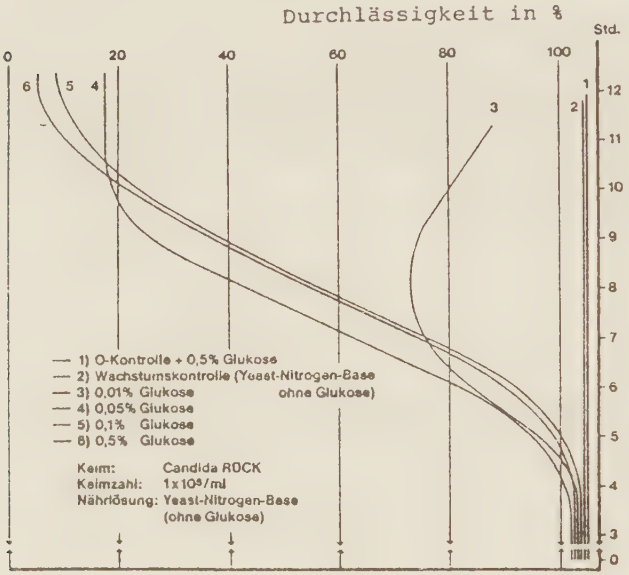
Die Wachstumsprüfungen erfolgten im Turbidimeter, s. 4.1.1.1.

4.2.2. Ergebnisse

Die Proliferation der Hefen setzt etwa 4 - 6 Stunden nach Versuchsansatz ein. Sie wird erkenntlich an der zunehmenden Trübung. Die O-Kontrollen und sogenannten Wachstumskontrollen verlaufen in Geraden, die dicht beieinander liegen, da der Trübungswert der Primäransätze nur gering ist.

Glukose

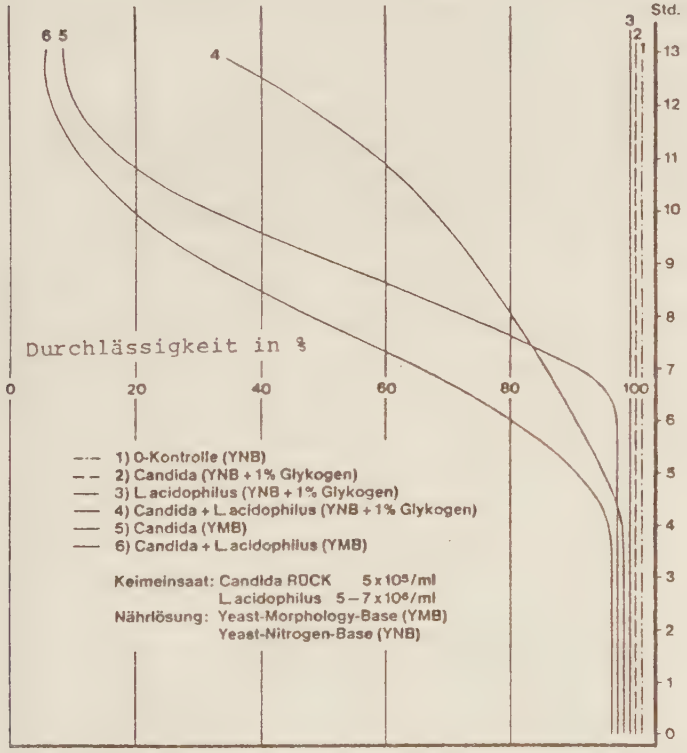
Abbildung 11: Einfluß von Glukose auf das Hefewachstum (Prüfung im Turbidimeter)



Glukosezusatz zu kohlehydratfreier YNB bewirkt ein gleichsinniges Einsetzen der Keimproliferation in allen Konzentrationen. Etwa 2 Stunden nach Proliferationsbeginn ist der kleinste Glukosezusatz von 0,01 % verbraucht, die Proliferation kommt zum Stillstand. Der in der Kurve 3 zu beobachtende nachfolgende Rückgang der Trübung ist technisch und durch Lyse absterbender Keime bedingt und ohne Aussagewert. Ähnliches gilt für die Zugabe von 0,05 % Glukose. Auch hier ist das Nahrungsangebot offensichtlich nach ca. 4 Stunden verbraucht, die Kurve 4 kommt zum Stillstand. 0,1 und 0,5 % Zugabe von Glukose bewirken ein volles Hefewachstum (Kurve 5 u. 6).

Glykogen

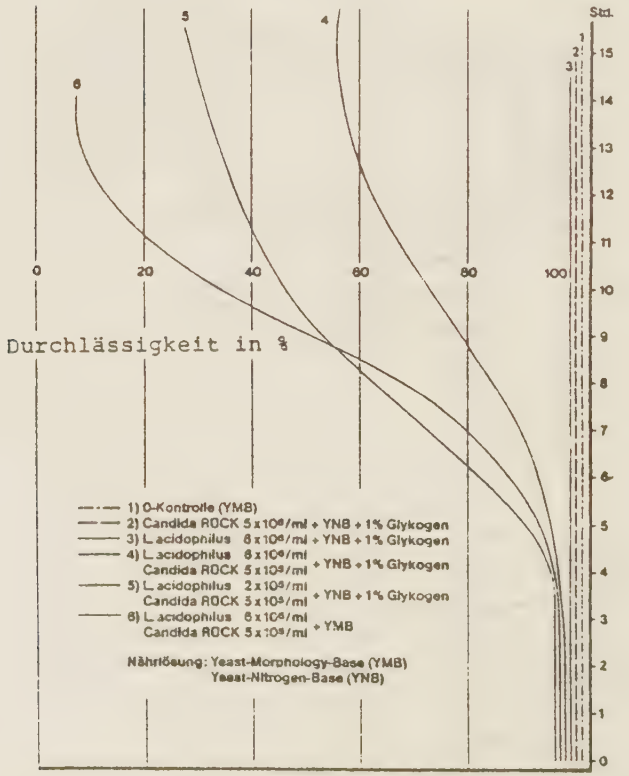
Abbildung 12 : Einfluß von Glykogen und L.acidophilus auf das Hefewachstum (Prüfung im Turbidimeter)



1% Glykogenzugabe zu YNB bewirkt weder eine Proliferation von Candida (Kurve 2) noch eine meßbare Proliferation der zugegebenen Lactobacilli (Kurve 3). 4 - 6 Stunden nach Versuchsbeginn setzt in den übrigen 3 Ansätzen die Hefe-Proliferation ein. Die geringe Verzögerung in der Kurve 5 ist bedeutungslos. Kurve 5 u. 6 geben das volle Candida-Wachstum in YMB mit und ohne Zusatz von Lactobacilli wieder. In Kurve 4 setzt die Proliferation gleichzeitig ein. Sie verläuft in den ersten 7 Stunden wesentlich langsamer und erreicht dann

den Steigungswinkel der vollen Proliferationskurven. Lactobacilli acidophili haben offensichtlich Glykogen gespalten und Zucker freigesetzt, die von den Hefen verwertet werden können. Der Spaltungsprozeß läuft entsprechend der logarithmischen Vermehrung der Bakterien mit zunehmender Beschleunigung ab. Entsprechend wird Glukose in zunehmender Menge freigesetzt und stimuliert adäquat die Proliferation der Hefen.

Abbildung 13 : Einfluß von Glykogen und Lactobacillus acidophilus auf das Hefewachstum (Prüfung im Turbidimeter)



Ein weiterer Ansatz mit Einsaat verschiedener L. acidophilus-Keimzahlen ergab:

Glykogen bewirkt bei alleiniger Zugabe von Candida (Kurve 2) oder L. acidophilus (Kurve 3) kein erkennbares Wachstum. Demgegenüber wird das volle Hefewachstum (Kurve 6) in YMB deutlich. Die Zugabe von L. acidophilus zu YNB + 1 % Glykogen zeigt wiederum auch bei unterschiedlicher Größe des Keimokulums die gleiche Reaktion der Hefen. Auffallend ist, daß die Hefeproliferation bei Einsaat einer höheren Keimzahl von L. acidophilus (6×10^6 bei Kurve 4, 2×10^5 bei Kurve 5) langsamer abläuft und schneller zum Stillstand kommt. Dies läßt sich damit erklären, daß beide Keimarten in eine gewisse Stoffwechselkonkurrenz geraten sind.

4.3. Diskussion

Die turbidimetrischen Untersuchungen zeigen, daß freie Glukose ein wesentlicher Faktor für die Proliferation der Hefen ist. Glykogen kann von den Hefen nicht verwertet werden. Damit kann die Glykogenzunahme des Vaginalepithels in der Gravidität alleine das Hefewachstum nicht begünstigen. Glykogen wird jedoch im Vaginalraum durch die sogenannten DÖDERLEIN-Bakterien (253) und/oder epithelzelleigene Fermente (276) abgebaut. Es wird Glukose und Maltose frei. Damit begünstigt das erhöhte Angebot dieser Zucker in der Vagina die Proliferation vorhandener Hefen. Entsprechend beobachtete HESSELTINE (1937) experimentell, daß Glukoseapplikation in die Vagina eine vorhandene Hefekontamination zur Exazerbation brachte.
Die Optimierung der Lebensverhältnisse für Hefen bildet darüber hinaus die Voraussetzung für eine verstärkte Ansiedelung neu eingebrachter Keime.

4.4. Zusammenfassung

In der Schwangerschaft kommt es durch die endokrinologischen Veränderungen zu einer Zunahme des Glykogengehaltes des Vaginalepithels. Das Glykogen der Vaginalepithelien ist von Hefen nicht verwertbar. Es wird von DÖDERLEIN'schen Bakterien und/oder zelleigenen Enzymen gespalten. Die freigesetzte Glukose fördert die Proliferation von Hefen im Vaginalraum und führt so zu höheren Keimzahlen bei bestehender Kontamination. Darüber hinaus wird auch die Ansiedelung neu eingebrachter Hefen begünstigt.

5. EPIDEMIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

5.1. Untersuchung nichtschwangerer Frauen

Epidemiologische Untersuchungsergebnisse über die vaginale Hefekontamination bei nichtschwangeren Frauen sind nur schwer vergleichbar, da die Untersuchungsmethoden häufig sehr unterschiedlich in der Empfindlichkeit des Nachweises und die untersuchten Klientelen nicht ausreichend definiert sind. Oft handelt es sich um selektierte Gruppen, meist um gynäkologische Patientinnen oder Patientinnen venerologischer Untersuchungsstellen u.a.
Die Schwierigkeiten bei der Trennung zwischen Hefekontamination und Hefeinfektion, die manchmal unspezifische Symtomatik der Hefekolpitis und die große Fehlerbreite des mikroskopischen Nachweises lassen als Vergleichsparameter in der Befallsrate nur den kulturellen Erregernachweis zu.

Im folgenden werden unsere Untersuchungen an verschiedenen Kollektiven dargestellt und die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Angaben vergleichbarer Studien diskutiert.

5.1.1. Material und Methode

Die untersuchte Klientel setzt sich zusammen aus :

1. Frauen der Krebsvorsorgeuntersuchung.
   Diese kamen primär nicht aufgrund gynäkologischer Beschwerden zur Untersuchung; sie dürfen eingeschränkt als gynäkologisch gesund betrachtet werden, der Hefenachweis als Kontamination. Untersucht wurden zwei getrennte Kollektive:

   a) n = 990 Frauen (1970)

   b) n = 2008 Frauen (1971)

2. Patientinnen der gynäkologischen Sprechstunde:

   n = 324 Frauen (1970)

3. Stationär aufgenommene Patientinnen mit Kolpitis-Symptomen vor weiterer konservativer oder operativer Behandlung:

   n = 87 Frauen (1970)

Die Materialentnahme erfolgte mit sterilem Watteträger oder Spatel. Zur Bearbeitung der Kulturen vgl. 3.1.
Im Kollektiv 1. b) wurde zusätzlich eine Untersuchung auf Trichomonas vaginalis mit einem biphasischen Nährmedium (239) durchgeführt.

5.1.2. Der vaginale Hefebefall gynäkologisch gesunder und kranker Frauen

Bei 2.008 Frauen (Kollektiv 1. b)) betrug die durchschnittliche Hefekontamination 11,3 %. In diesem Kollektiv war das Durchschnittsalter aller untersuchten Frauen 45,4 Jahre, das der hefekontaminierten Frauen 43,2 Jahre. Die Kontamination verteilte sich auf die Altersklassen gleichmäßig ($P > 0,05$) auch bei gesonderter Prüfung der Spezies Candida albicans ($P > 0,05$). Nur Frauen, die über 60 Jahre alt waren, zeigten einen etwas geringeren Befall, besonders mit Candida albicans (Abb. 14).

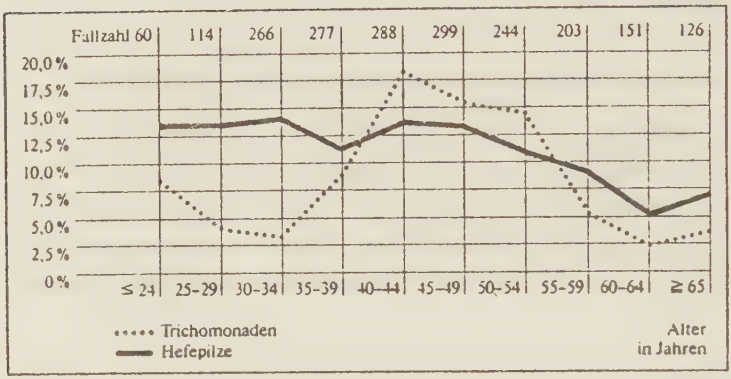
Im Vergleich hiermit war die Infektion mit Trichomonas vaginalis deutlich altersabhängig mit einem Gipfel bei 40 bis 54-jährigen Frauen (Abb. 14).
Kombinierter Befall von Hefen und Trichomonas vaginalis wurde bei 1,2 % der Frauen nachgewiesen (12,2 % der Trichomonasträgerinnen, 10,6 % der Hefekontaminierten). Ein wechselseitig hemmender oder fördernder Einfluß des Erregerbefalls konnte nicht festgestellt werden ($P > 0,05$).

Tabelle 8: Differenzierung der bei gesunden Frauen in der Vagina nachgewiesenen Hefearten (Rhodotorula rubra und Geotrichum candidum ausgeschlossen)

Hefespezies	n		%	
Candida albicans	126		57,8	
Candida tropicalis	7		3,2	
Candida pseudotropicalis	8	38	3,7	17,4
Candida krusei	14		6,4	
Candida spezies •	9		4,1	
Torulopsis glabrata	40		18,4	
Torulopsis spezies •	14		6,4	
Gesamt	218		100,0	

• Zusammenfassung weiterer Spezies und nicht eindeutig zu differenzierender.

Abbildung 14: Altersverteilung von Hefebefall und Trichomonadeninfektion



Es wurden bei den 2.008 Untersuchungen 218 Hefestämme (ohne Rhodotorula und Geotrichum candidum, vgl. S. 7 f.) angezüchtet. Die Differenzierung der Hefestämme ergab folgende Verteilung (Tab. 8):

In 75,2 % handelte es sich um Candida-Arten, in 57,8 % alleine um Candida albicans. Torulopsis-Arten fanden sich in 24,8 %. Nach der Definition des Kollektivs handelte es sich weitgehend um gynäkologisch gesunde Frauen (vgl. S. 49). Die Tabelle gibt daher die Verteilungsverhältnisse der einzelnen Hefearten bei einer vaginalen Kontamination nichtschwangerer Frauen wieder.

Tabelle 9: Abhängigkeit der vaginalen Hefekontamination vom gynäkologischen Gesundheitszustand

	n=100%	Vaginaler Hefebefall n	%	davon Candida albicans
Krebsvorsorge-Untersuchung	990	100	10,1	60,0 %
Gynäkologische Ambulanz	324	55	17,0	72,7 %
Stat. Pat. mit Kolpitis-Sympt.	87	29	33,3	82,8 %

Die in Tabelle 9 wiedergegebenen Kollektive wurden gleichzeitig untersucht.
Das Kollektiv aus der Krebsvorsorgeuntersuchung hatte mit 10,1 % eine annähernd gleiche Befallsrate wie das Großkollektiv der vorgenannten Untersuchung.
Frauen, die wegen eines Erkrankungszustandes die gynäkologische Sprechstunde aufsuchten, hatten eine vaginale Hefekontamination in 16,9 %, stationär aufgenommene gynäkologische Patientinnen mit Kolpitis-Symptomatik in 33,4 %. Der überproportional steigende Anteil von Candida albicans von 60,0 % über 72,7 % auf 82,8 % weist deutlich auf die Bedeutung dieser Spezies als Haupterreger der Vaginalmykose hin (vgl. 5.2.3.2. u. 3.).

5.1.3. Diskussion der Ergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse stimmen mit vergleichbaren Angaben anderer Autoren weitgehend überein (Tab. 10). Bei der Wertung der Tabellenangaben muß man berücksichtigen, daß auf Grund unterschiedlicher Untersuchungstechniken und -voraussetzungen die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist. Die natürliche Schwankungsbreite der Zufallsverteilung positiver Befunde wird mit steigender Fallzahl verringert. Dies

Tabelle 10: Vaginale Hefekontamination bei gesunden und gynäkologisch kranken Nichtschwangeren

Autoren	Jahr	Vaginale Hefekontamination			
		Reihen-untersuchungen		Gynäkologische Klientel	
CH'IN u. LIM	1936	100	11,0	200	42,5
KOSTIC	1953	2440	8,1		
RÖTHER, RIETH u. KOCH	1958	100	17,0		
STOUGH u. BLANK	1958			344	17,0
CLARK u. SOLOMONS	1959			277	19,1
GALINOVIC-WEISS-GLASS u. DROBNJAK	1960	117	11,2	100	27,0
KIMMIG u.RIETH	1960	565	14,0	2604	27,5
STADLER u. POLEMANN	1960	257	10,0		
O'BRIEN	1964	430	14,0		
HONTELA u. POSPISIL	1965	1218	7,5	162	34,0
LACHENICHT, SIEPE u. POTEL	1967			994	38,0
SÖLTZ-SZÖTS u. TURNER	1968			371	23,0
DAVIS	1969	1000	8,5		
PUMPIANSKIE u. GANOR	1970	4550	8,3		
SCHNELL,ANDREWS u. PLEMPEL	1972	2008 990	11,3 10,1	411	20,4
GEMEINHARDT	1973			4106	31,6
Gesamt		13775	9,3	9569	29,7

ist bei den Reihenuntersuchungen in gewissem Maße erkennbar. Stärkeren Einfluß hat die Auswahl der Klientel, wie auch aus der Tabelle 9 zu ersehen ist. Vergleichsweise hierzu handelt es sich in der Spalte "gynäkologische Klientel" der Tabelle 10 bei STOUGH et al. (1958) oder CLARK et al. (1959) um eine Sprechstundenklientel ohne spezielle Berücksichtigung vaginaler Symptomatik, während CH'IN (1936) oder LACHENICHT et al. (1967) nur Patientinnen mit Kolpitis-Symptomatik erfaßten.
Bei den Reihenuntersuchungen dürfte auch die Art des Nachweismediums die Rate der positiven Befunde beeinflussen. Da bei dieser Klientel am ehesten Frauen mit niedrigen Keimzahlen zu erwarten sind, dürfte der Anteil positiver Befunde durch Anwendung eines Flüssigmediums gesteigert werden. Der relativ hohe Nachweis bei den Untersuchern RÜTHER et al. (1958) und RIETH et al. (1960), die zur primären Anzucht Bierwürz-Bouillon benutzten, spricht für diese Überlegung.

Insgesamt zeigt die Tabelle eine weitgehende Übereinstimmung der ermittelten Befallshäufigkeiten, die durch die ebenfalls weitgehend übereinstimmenden Angaben vieler Untersucher über die Höhe des relativen Anteils der Spezies Candida albicans und dessen Anstieg bei Auftreten klinischer Symptomatik unterstrichen wird (70, 221, 250, 256, 272 u.a.)

Für einen Anstieg der Rate vaginaler Hefekontaminationen in den letzten Jahrzehnten ergibt sich aus dieser Gegenüberstellung kein Anhalt.

Die vaginale Kontaminationshäufigkeit der gesunden Frauen von etwa 10 % korreliert mit Untersuchungsergebnissen bei Männern von HEBER et al. (1975). Bei 1.325 Soldaten wurde ein Hefebefall von 10,7 % im Genitalbereich festgestellt.

5.1.4. Zusammenfassung

Es wird bei gesunden nichtschwangeren Frauen von der Geschlechtsreife bis zur späten Menopause eine vaginale Hefekontamination von etwa 10 % festgestellt. Hierbei beträgt der Anteil der Spezies Candida albicans ca. 60 %. In der Klientel der gynäkologischen Sprechstunde steigt die Kontaminationsrate auf etwa 30 % an, der Anteil von Candida albicans erhöht sich auf ca. 80 %.

Eine Zunahme der Hefekontaminationsrate kann im gynäkologischen Bereich in den letzten 20 Jahren bei Vergleich entsprechender Untersuchungen nicht festgestellt werden.

5.2. Untersuchung von Schwangeren und Neugeborenen

Die Vagina der Mutter wird schon lange als wichtige Quelle der kindlichen Hefekontamination diskutiert (59, 88, 107, 250 u.a.). Ihre Bedeutung im Rahmen der vielfältigen Kontaminationsmöglichkeiten erfuhr bisher keine klare Abgrenzung.

Untersuchungsziel:

Es sollte bei Schwangeren die gegenwärtige Kontaminationshäufigkeit von Vagina und Rektum festgestellt werden. Der Einfluß sozialer, klimatischer und geburtshilflicher Parameter auf die Kontaminationsrate, schließlich der Übertragungsmodus der Hefen auf die Neugeborenen wurde überprüft.

Untersuchungszeitraum:

In der Zeit von Juni 1972 bis April 1973 wurden in numerischer Folge möglichst alle Schwangeren, die die Rheinische Landesfrauenklinik Wuppertal zur Entbindung aufsuchten, und ihre Neugeborenen in die Untersuchung einbezogen. Später untersuchten wir nur noch Mutter-Kind-Paare, bei denen die Mutter eine antimykotische Behandlung durchgeführt hatte. Es ergaben sich drei Kollektive:

Kollektiv I: 607 Mutter-Kind-Paare, untersucht in den Monaten Juni bis September 1972.
In diesem Kollektiv wurden keine therapeutischen Maßnahmen durchgeführt.

Kollektiv II: 880 Mutter-Kind-Paare, untersucht in den Monaten Oktober bis April 1972/73.
Bei den Müttern dieses Kollektivs wurde eine antimykotische Behandlung nach der Klinikaufnahme versucht. (Beschreibung s. S. 126)

Kollektiv III: 642 Mutter-Kind-Paare, untersucht in den Jahren 1973/74.
Bei den Müttern dieses Kollektivs war vor der Klinikaufnahme eine antimykotische Behandlung durchgeführt worden. (Beschreibung s. S. 132)

5.2.1. Material und Methode

Materialgewinnung bei der Mutter:
Bei der Erstuntersuchung der Schwangeren nach Klinikaufnahme wurde ein Vaginalabstrich mit sterilem Plastikspatel entnommen. Zusätzlich erfolgte bei einem großen Teil der Frauen eine Abstrichentnahme aus dem Anus mit trockenem Watteträger, der möglichst 2 bis 3 cm tief eingeführt wurde. Die Untersuchung wurde bei der Frau in gleicher Weise im Rahmen der Entlassungsuntersuchung, die im Mittel um den 8. Tag post partum erfolgte, wiederholt.

Materialgewinnung bei den Kindern:
Die Untersuchung der Neugeborenen begann unmittelbar nach dem Geburtsakt:

1. Untersuchung: Unmittelbar nach der Entwicklung, möglichst vor Abnabelung, Abstrich mit dem Spatel von Kopf, Nacken und Rücken.

2. Untersuchung: Am 3. Lebenstag Abstrich mit Watteträger aus der Mundhöhle und dem Anus (2-3 cm tief eingeführt).
Abstrich mit Spatel von den Inguinalfalte

3. Untersuchung: Am 5. Lebenstag in gleicher Weise wie die 2. Untersuchung.

Das gewonnene Untersuchungsmaterial wurde unmittelbar mit dem Plastikspatel bzw. Watteträger auf Nervina-Platten ausgebreitet.

Insgesamt wurden im Regelfall von jedem Mutter-Kind-Paar 11 Primärkulturen angelegt.
(Weitere Bearbeitung s. S. 13 u. 25f.)

5.2.2. Biometrische Auswertung

Zur statistischen Bearbeitung der epidemiologischen Untersuchung und der beiden Behandlungsmodelle wurde für jedes Mutter-Kind-Paar ein Datenbogen mit folgenden abgesprochenen Daten angelegt:

1. Alter
2. Körpergewicht
3. Nationalität (Deutsche, Ausländerin)
4. Schwangerschaftsmonat
5. Begleiterkrankungen (Diabetes, Gestose, sonstige)
6. Parität
7. Blasensprung
8. Zeit zwischen Kulturabnahme und Geburt
9. Risikogeburt (Sectio, Frühgeburt, Übertragung, verzögerter Geburtsverlauf, Extraktion, Mehrlingsgeburt, sonstige)
10. Hefebefund der Mutter ante partum (Vagina u. Rektum)
11. Hefebefund der Mutter bei Entlassung (Vagina und Rektum)

12. Hefebefund des Kindes nach der Geburt (Kopf, Nacken, Rücken)
13. Hefebefund des Kindes am 3. Lebenstag (Mund, Haut, Anus)
14. Hefebefund des Kindes am 5. Lebenstag (Mund, Haut, Anus)

Die gefundenen Hefen wurden differenziert in die Spezies:

Candida albicans
Candida tropicalis
Candida pseudotropicalis
Candida krusei
Candida spezies
Torulopsis glabrata
Torulopsis spezies
Rhodotorula
Geotrichum candidum
Nicht typisierbar.

Nach ihrer Bedeutung und allgemeinen Häufigkeit am Menschen wurden die gefundenen Hefen bei den verschiedenen Untersuchungen entweder einzeln berücksichtigt oder aus Gründen der Übersichtlichkeit in Gruppen zusammengefaßt.

Alle untersuchten Merkmale sind qualitative Merkmale, die zwei oder mehrere meßbare Qualitäten darstellen (Nominalskala). Die biometrische Auswertung beschränkt sich daher im epidemiologischen Teil der Studie (Kollektiv I) auf die oben genannten Merkmale und die Abhängigkeit des Pilzbefundes zwischen Mutter und Kind.

Neben dieser Statistik wurden weiterhin nur zweidimensionale Vergleiche durchgeführt. Als Test für die zweidimensionalen Tabellen wurde der X-Quadrat-Test benutzt. Dieses Verfahren kann mit der einfachen Formel dargestellt werden:

$$X^2 = \sum_{i=1}^{N} \frac{(n_i - f_i)^2}{f_i}$$

Hierbei beschreibt n_i die beobachteten Häufigkeiten, f_i die Häufigkeiten, die theoretisch bei Annahme der Nullhypothese zu erwarten wären.

Die Frage eventueller wechselseitiger Beeinflussung von zwei Faktoren wurde durch Prüfung auf Symmetrie nach dem Mc NEMAR-Test verfolgt.

Die Behandlungsmodelle wurden an den Kollektiven II und III geprüft. (Beschreibung des Kollektivs III s. S. 55) Bei Kollektiv I und Kollektiv II bestand die gleiche Voraussetzung: keine antimykotische Therapie vor Klinikaufnahme und Erstuntersuchung. Verschiedene Untersuchungsmerkmale ergaben keine signifikanten Unterschiede. Bei Kollektiv III war vor Klinikaufnahme und Erstuntersuchung eine antimykotische Therapie durchgeführt worden. Die übrigen Merkmale waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Die Vergleichbarkeit ist bei allen drei Kollektiven eingeschränkt, da die Zuteilung der Patientinnen in die Kollektive nicht randomisiert war und die zeitliche Verschiebung der Kollektive unbekannte Einflüsse bringen kann. Außerdem blieben Wechselwirkungen höherer Ordnung der Merkmale zwischen den Kollektiven unberücksichtigt. Wegen der fehlenden Zufallszuteilung kommt der Homogenitätsprüfung der Kollektive, die bei der Darstellung der Ergebnisse öfter angeführt wird, besondere Bedeutung zu.
Aus den Beobachtungen in den Behandlungskollektiven II und III wurden mehrdimensionale (3- und 4-Dimensionen) Kontingenztafeln zusammengestellt.

5.2.3. Der vaginale und anale Hefebefall ante partum und im Wochenbett

5.2.3.1. Die vaginale Hefekontamination ante partum

Tabelle 11: Der vaginale Hefebefall ante partum

Kollektiv	Zahl der Graviden n = 100 %	Hefebefall n	%
I	607	160	26,4
II	880	239	27,2
I + II	1487	399	26,8

Bei 1.487 Schwangeren ließ sich antepartal eine vaginale Hefekontamination in 26,8 % nachweisen. Zwischen Kollektiv I mit einer Befallsrate von 26,4 % und Kollektiv II mit 27,2 % ergab sich statistisch kein Unterschied.
($X^2 = 0,11$; $P > 0,05$)

Die Tabelle 12 gibt die in den Kollektiven I und II nachgewiesenen Hefespezies wieder. Diese wurden in Gruppen zusammengefaßt, da einzelne Spezies nur selten oder gar nicht auftraten. Auch der Vergleich dieser Gruppen ergibt keinen Unterschied zwischen den beiden Kollektiven.
($X^2 = 2,19$; $P > 0,05$)
Kollektiv I wurde in den Sommermonaten Juni bis September untersucht, Kollektiv II in den Wintermonaten Oktober bis April. Eine jahreszeitliche Abhängigkeit des vaginalen Hefebefalls Schwangerer ist nicht festzustellen (Tab.11 u.12).

Tabelle 12: Der vaginale Hefebefall ante partum
Differenzierung der Hefespezies

Kollektiv	Hefebefall	Candida albicans		Candida spezies		Torulopsis spezies	
	n = 100%	n	%	n	%	n	%
I	160	142	88,8	9	5,6	9	5,6
II	239	221	92,5	7	2,9	11	4,6
I + II	399	363	91,0	16	4,0	20	5,0

5.2.3.2. Differenzierung der nachgewiesenen Hefen

Um einen genauen Überblick über die antepartal in der Vagina anzutreffenden Hefearten zu erhalten, wurden in die Zusammenstellung der Tabelle 13 alle Hefebefunde aufgenommen, die im Rahmen der Untersuchung anfielen, also auch solche Fälle, die nach der Aufnahmeuntersuchung wieder entlassen wurden und daher in die Gesamtauswertung nicht einbezogen werden konnten. Weiterhin enthält diese Tabelle Befunde von Frauen des Kollektivs III (behandelte Gravide, vgl. S.132) mit persistierendem Hefebefall. Aus diesem Grunde weicht die Gesamtzahl von der in Tabelle 10 angegebenen ab. Im Vergleich zu der Spezifizierung in Tabelle 10 ergibt das größere Material keine Abweichungen.

Die Differenzierung der Hefearten in Tabelle 13 ergab einen überraschend hohen Anteil von Candida albicans mit 90,4 %. Weitere Candida-Arten (C. krusei, C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. utilis etc.) wurden in insgesamt 3,7 % nachgewiesen.
Torulopsisarten fanden sich in 5,9 %. Torulopsis glabrata hatte hieran den Hauptanteil, weitere Torulopsisarten (T. famata, T. dattila) traten anteilmäßig zurück.

Tabelle 13: Differenzierung der ante partum in der Vagina nachgewiesenen Hefearten

Hefespezies	n		%
Candida albicans	442	/+++	90,4
Candida tropicalis	0		
Candida pseudotropicalis	3	18	3,7
Candida krusei	4		
Candida spezies°	11		
Torulopsis glabrata	15	/+++	
Torulopsis spezies°	14	29	5,9
Gesamt	489		100

° Zusammenfassung weiterer Spezies und nicht eindeutig zu differenzierender.

+C. albicans gleichzeitig mit C. krusei in 2 Fällen
++C. albicans gleichzeitig mit Torulopsis glabr. in 3 Fällen
+++T. glabrata gleichzeitig mit C. spezies in 1 Fall

Ein gleichzeitiges Vorkommen von 2 Hefearten wurde nur in 6 Fällen (1,2 %) festgestellt: Candida albicans war in 3 Fällen mit Torulopsis glabrata vergesellschaftet, in 2 Fällen mit Candida krusei. Torulopsis glabrata trat einmal gleichzeitig mit einer nicht identifizierbaren Candida-Spezies auf.

Aufgrund des hohen Anteils von Candida in insgesamt 94,1 % neben Torulopsis in 5,9 % und in Anbetracht der Beobachtung, daß ein wesentliches Abweichen von diesen Verhältnissen nicht eintritt, wird im folgenden auf eine Aufsplitterung der einzelnen Spezies weitgehend verzichtet.

5.2.3.3. Vaginaler, analer und kombinierter Hefebefall ante partum

Tabelle 14: Der anale, vaginale und kombinierte Hefebefall ante partum

Zahl der Graviden n = 100%	Hefebefall Lokalisation	n	%	n	%
472	Nur Anus	32	6,8	113	23,9
	Anus u.Vag.	81	17,2		
	Nur Vagina	53	11,2	134	28,4

Die anale Abstrichentnahme bei den Graviden wurde zu Beginn der Studie noch nicht durchgeführt und in einzelnen Fällen aus klinisch-technischen Gründen auch später unterlassen. Es werden daher zu dieser Fragestellung nur die Befunde von 472 Graviden ausgewertet, bei denen beide Abstriche simultan und ohne vorherige therapeutische Eingriffe durchgeführt wurden.

Der Gesamtanalbefall lag im Untersuchungskollektiv mit 23,9 % etwas niedriger als der Gesamtvaginalbefall mit 28,4 %.
Ausschließlicher Vaginalbefall fand sich in 11,2 %, ausschließlicher Analbefall in 6,8 %.
Der alleinige Vaginalbefall war signifikant häufiger als der alleinige Analbefall.
($X^2 = 5,118$; $P < 0,05$)
Die Frage, ob eine wechselseitige Beeinflussung des Befalls der beiden Organe vorliegt, ist ohne mehrfache Untersuchung der gleichen Probanden nicht zu entscheiden.

Die Ergebnisse der Analuntersuchung müssen mit folgenden Einschränkungen gewertet werden: Der Abstrich wurde mit dem Watteträger entnommen. Hiermit wird nur wenig Material gewonnen, das zudem an der Watte stärker haftet als das Material an einem glatten Spatel. Es muß daher in Betracht gezogen werden, daß vor allem bei niedrigen Keimzahlen der Nachweis nicht erfolgte und die anale Hefebefallsrate wahrscheinlich höher liegt als ermittelt (vgl. S. 15).

5.2.3.4. Der vaginale Hefebefall im Wochenbett

Im Rahmen der Entlassungsuntersuchung, die zwischen dem 7. und 12. Tag, im Mittel am 8. Tag post partum durchgeführt wurde, erfolgte die Abstrichentnahme.

Zur Auswertung kommen nur die Patientinnen des Kollektivs I, da in den weiteren Kollektiven das Ergebnis durch die antimykotische Behandlung verfälscht würde.
Es fand sich ein ganz erheblicher Abfall des positiven Hefenachweises von 26,4 % ante partum auf 3,8 % post partum, das heißt, um 85,6 %.
($X^2 = 129,44$; $P < 0,001$)

Tabelle 15: Der vaginale Hefebefall im Wochenbett in Beziehung zum vaginalen Hefebefall ante partum

Antepartal		Postpartal			
		Vaginaler Hefebefall		Kein vaginaler Hefenachweis	
	n = 100%	n	%	n	%
Vaginaler Hefebefall	160	19	11,9	141	88,1
Kein vaginaler Hefenachweis	447	4	0,9	443	99,1
Gesamt	607	23	3,8	584	96,2

Die Gesamtkontaminationsrate betrug im Wochenbett vaginal nur noch 3,8 %. Von diesen 23 hefebefallenen Frauen waren 19 bereits ante partum kontaminiert, bei 4 Frauen wurde der Hefebefall erstmals nachgewiesen.
Ein Blick auf die Tabelle 15 zeigt weiterhin, daß der Hefebefall post partum offenbar nur in geringem Maße vom Befall ante partum beeinflußt wird. Dies bedeutet, daß andere Faktoren hier Bedeutung erlangen. Es fehlt in diesem Untersuchungsabschnitt die simultane anale Untersuchung, so daß über eine diesbezügliche Kontaminationsmöglichkeit keine Überlegungen angestellt werden können.

5.2.3.5. Der anale Hefebefall ante partum und im Wochenbett (Unter Einbezug von Geotrichum candidum)

Die Differenzierung aller Pilze, die im Laufe der Untersuchungen vom Analbereich isoliert werden konnten, ergab: Der Anteil der Spezies Candida albicans war auch in diesem Organbereich überwiegend. Er betrug 79,2 % aller isolierten Pilzarten bzw. 92,5 % der nachgewiesenen Hefen und entsprach damit dem Befund im Vaginalbereich (vgl. 5.2.3.2.).

Tabelle 16: Differenzierung der ante partum am Anus nachgewiesenen Pilze

Hefespezies	n	%
Candida albicans	160 ••	79,2
Candida spezies	5	2,5
Torulopsis spezies	8 •••	4,0
Geotrichum candidum	29	14,4
Gesamt	202	100,0

• C. albicans gleichzeitig mit Geotrichum cand. in 7 Fällen
•• C. albicans gleichzeitig mit C.pseudotropicalis in 1 Fall
••• Torulopsis gleichzeitig mit Geotrichum cand. in 1 Fall

Abgesehen vom kombinierten Auftreten von Hefen und Geotrichum candidum in 8 Fällen, war eine Doppelbesiedelung einmal durch Candida albicans und Candida pseudotropicalis zu verzeichnen.

Der Einfluß der Geburt auf den analen Hefebefall wurde gesondert untersucht:
Hier konnten nur Patientinnen in die Analyse einbezogen werden, bei denen eine anale Abstrichentnahme vor der Geburt und bei der Entlassungsuntersuchung durchgeführt worden war. Frauen, bei denen innerhalb von 5 Tagen vor der jeweiligen Abstrichentnahme eine antimykotische Behandlung durchgeführt worden war, schlossen wir von der Untersuchung aus.
Zur Auswertung kamen 515 Patientinnen.

Tabelle 17: Der anale Pilzbefall im Wochenbett in Beziehung zum analen Pilzbefall ante partum•

Antepartal		Postpartal			
		Analer Pilzbefall		Kein analer Pilznachweis	
	n=100%	n	%	n	%
Analer Pilzbefall	98	14	14,3	84	85,7
Kein analer Pilznachweis	417	84	20,1	333	79,9
Gesamt	515	98	19,0	417	81,0

• Geotrichum candidum eingeschlossen

Bei alleiniger Betrachtung der Gesamtkontaminationsrate ist der Pilzbefall vor und nach der Geburt mit 19,0 % gleich hoch.Die genauere Analyse ergab jedoch, daß der Pilzbefall nur bei 14 von 98 Frauen (14,3 %) persistierte, während bei 84 von 417 Frauen (20,1 %) der Pilzbefall postpartal erstmals festgestellt wurde. Der starke Wechsel in der analen Pilzkontamination dürfte durch die Besonderheiten der Pilzbesiedelung des Intestinaltraktes bedingt sein, die unter Einfluß der Ernährungsgewohnheiten wechselhaft ist (vgl. auch S. 63).

5.2.3.6. Beziehung des vaginalen Hefebefalls ante partum zum Alter

Der vaginale Hefebefall ante partum zeigt eine gewisse Abhängigkeit vom Alter.
Die naturgemäß am stärksten vertretene Gruppe der 20 bis 34-jährigen Gebärenden wich kaum von der mittleren Befallsquote ab. Dagegen wiesen die unter 20-jährigen eine erhöhte Kontaminationsquote auf. Der Unterschied war jedoch nur beim Vergleich der Gruppe der unter 20-jährigen mit der Gruppe

der 20 bis 29-jährigen schwach signifikant.
($X^2 = 6,578$; $P < 0,01$)

Tabelle 18: Der vaginale Hefebefall ante partum in Beziehung zum Alter

Alter Jahre	Zahl der Graviden n	%	Vaginaler Hefebefall n	%
< 20	185	12,4	63	34,1
20 - 24	509	34,2	134	26,3
25 - 29	421	28,3	98	23,3
30 - 34	250	16,8	62	24,8
35 - 39	101	6,8	35	34,6
40 - 44	19	1,3	7	36,8
≥ 45	2	0,1	0	0,0
Gesamt	1487	100,0	399	26,8

Die Erhöhung der Befallsrate bei den unter 20-jährigen findet aus der Tabelle keine Erklärung.
Die erhöhte Befallsrate der über 35-jährigen korreliert mit der Parität (vgl. 5.2.3.9.).

5.2.3.7. Beziehung des vaginalen Hefebefalls ante partum zur Nationalität

Untersucht wurde die Abhängigkeit des vaginalen Hefebefalls von der Nationalität der Schwangeren als - vorbehaltlicher - Testparameter für soziale und hygienische Einflüsse.

Tabelle 19: Der vaginale Hefebefall ante partum in Beziehung zur Nationalität

	Gesamt n=100%	D e u t s c h e n	%	A u s l ä n d e r n	%
Vaginaler Hefebefall	399	288	72,2	111	27,8
Kein vaginaler Hefenachweis	1088	796	73,2	292	26,8
Gesamt	1487	1084	72,9	403	27,1

Von den untersuchten Schwangeren waren 403 = 26,8 % Ausländerinnen.
In den Jahren 1972/73 fanden 77 % aller Geburten Wuppertals in der Rheinischen Landesfrauenklinik statt. Die Gesamtgeburtenzahl Wuppertals betrug in den gleichen Jahren 7.520. Hiervon waren 1.948 = 25,9 % Ausländergeburten. Statistisch ergibt sich bezüglich der Anteile der Ausländerinnen kein Unterschied.
Aus diesem Grund wurde auf eine weitere Differenzierung der Nationalitäten im Untersuchungsgut verzichtet und zur näheren Definition des Ausländerinnenkollektivs auf die Jahrestabellen des Amtes für Stadtforschung und Statistik in Wuppertal zurückgegriffen. Hiernach handelt es sich bei den Ausländerinnen in ca. 88 % um Angehörige der Mittelmeeranliegerstaaten.

Es darf angenommen werden, daß in dieser Bevölkerungsgruppe von den deutschen Verhältnissen abweichende soziale und intimhygienische Verhältnisse herrschen. Bei der Verteilung der Graviden wäre damit ein Einfluß solcher Verhältnisse auf den vaginalen Hefebefall zumindest tendenzmäßig abzulesen. Tatsächlich zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied der Befallshäufigkeit zwischen den deutschen und ausländischen Graviden.
($X^2 = 0,1432$; $P > 0,05$)
Auch die getrennte Untersuchung der beiden Kollektive I und II ergab keine signifikanten Unterschiede.
(Kollektiv I: $X^2 = 0,958$; $P > 0,05$)
(Kollektiv II: $X^2 = 1,645$; $P > 0,05$)

5.2.3.8. Beziehung des vaginalen Hefebefalls ante partum zu den geburtshilflichen Faktoren Parität, Gestationsalter, E-P-H-Gestose und Blasensprung.

Parität und vaginaler Hefebefall ante partum

In der untersuchten Klientel waren

I. - Para	52,0 %
II. - Para	29,5 %
III. - Para	10,8 %
IV. u. Mehr - Para	7,7 %

Diese Verteilung entspricht etwa der gegenwärtig allgemein zu erwartenden (123).

Tabelle 20: Der vaginale Hefebefall ante partum in Beziehung zur Parität

	Gesamt	1.Kind		2.Kind		3.Kind		>3.Kind	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Vaginaler Hefebefall	399	197	25,5	104	23,7	55	34,4	43	37,4
Kein vaginaler Hefenachweis	1088	577	74,5	334	76,3	105	65,6	72	62,6
Gesamt n = 100 %	1487	774		438		160		115	

Die Untersuchung des Hefebefalls in Abhängigkeit von der Parität zeigte keinen Unterschied zwischen I.-Gebärenden mit 25,5 % und II.-Gebärenden mit 23,7 %. Bei III.-Gebärenden stieg die Befallsrate auf 34,4 %, bei IV.- und Mehrgebärenden auf 37,4 % an. Dieser Anstieg ist signifikant.
(X^2 = 14,0447; $P < 0,01$)

Schwangerschaftszeitpunkt und vaginaler Hefebefall ante partum

Nicht alle Graviden, die zur Entbindung kamen, waren am Ende der Tragzeit. Diesen Umstand nutzten wir, um Hinweise zu finden, ob die vaginale Hefebesiedelung in den beiden letzten Schwangerschaftsmonaten Veränderungen aufweist:

Im untersuchten Kollektiv kamen knapp 6 % der Graviden vor dem X. Graviditätsmonat zur Aufnahme.
Mit 20,6 % war der vaginale Hefebefall im IX. Monat niedriger als im X. Schwangerschaftsmonat mit 27,1 %. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.
(X^2 = 1,398; $P > 0,05$)

Tabelle 21: Der vaginale Hefebefall ante partum in Beziehung zum IX. und X. Graviditätsmonat

	Gesamt	Mens. X		Mens. IX	
		n	%	n	%
Vaginaler Hefebefall	399	383	27,1	14	20,6
Kein vaginaler Hefenachweis	1088	1030	72,9	54	79,4
Gesamt n = 100 %	1487°	1413		68	

°Bei 6 Frauen betrug die Graviditätsdauer weniger als 32 Wochen.

Untersuchungen anderer Autoren über das Verhalten der vaginalen Hefekontaminationsrate in den letzten beiden Schwangerschaftsmonaten konnten nicht gefunden werden.
Der Trend der Hefekontamination in der Schwangerschaft läßt sich jedoch aus verschiedenen Publikationen ersehen:
BAUM (1958) stellte bei 350 Graviden im V. bis IX. Schwangerschaftsmonat einen Befall von 32 % und bei 36 Frauen ante partum von 50 % fest.

GRUBER et al. (1970) und EIMER (1972) fanden den deutlichsten Anstieg der Befallsrate zwischen dem II. und III. Trimenon:

	Vaginaler Hefebefall	
Trimenon	GRUBER et al.	EIMER
I	20,0 %	11,4 %
II	20,7 %	13.3 %
III	34,4 %	36,4 %

FLACH et al. (1975) wiesen mit einer Untersuchungsmethodik, die der unsrigen vergleichbar ist, bei 2.328 Graviden in Mens. VII einen Hefebefall bei 14,7 % nach.
Die vaginale Hefekontamination in der Schwangerschaft dürfte demnach am stärksten zwischen dem II. und III. Trimenon zunehmen und in den beiden letzten Monaten ante partum weitgehend konstant bleiben.

E-P-H-Gestose und vaginaler Hefebefall ante partum

In der untersuchten Klientel betrug der Anteil der Schwangeren mit E-P-H-Gestose unterschiedlicher Schwere 5,4 %.

Tabelle 22: Der vaginale Hefebefall ante partum in Beziehung zur E-P-H-Gestose

	Gesamt	E-P-H-Gestose		Keine E-P-H-Gestose	
	n=100%	n	%	n	%
Vaginaler Hefebefall	399	20	5,0	379	95,0
Kein vaginaler Hefenachweis	1088	60	5,5	1028	94,5
Gesamt	1487	80	5,4	1407	94,6

Gravide mit Gestosesymptomen waren bei hefebefallenen Frauen mit 5,0 % gleich häufig anzutreffen wie bei hefefreien mit 5,5 %.
($X^2 = 0,145$; $P > 0,05$)
Auch der differenzierte Hefebefund ergab keine Unterschiede.

Die E-P-H-Gestose dürfte demnach keinen Einfluß auf den vaginalen Hefebefall haben.

Blasensprung und vaginaler Hefebefall ante partum

Es wurde der Einfluß des Blasensprunges auf die vaginale Hefebesiedelung geprüft. Gleichzeitig läßt die Untersuchungsanordnung Rückschlüsse auf einen eventuellen Einfluß der Hefen auf den Blasensprung zu.

Tabelle 23: Der vaginale Hefebefall ante partum in Beziehung zum Blasensprung

	Gesamt n=100%	Blasensprung n	%	Kein Blasensprung n	%
Vaginaler Hefebefall	399	104	26,1	295	73,9
Kein vaginaler Hefenachweis	1088	307	28,2	781	71,8
Gesamt	1487	411	27,6	1076	72,4

27,6 % der Schwangeren kamen mit gesprungener Fruchtblase zur Aufnahme.
Es ergab sich keine Differenz der Hefebefallsrate im Zusammenhang mit dem Blasensprung.
($X^2 = 0,32$; $P > 0,05$)
Dies gilt auch für den differenzierten Hefespezies-Vergleich.

Der Blasensprung scheint zunächst keinen wesentlichen Einfluß auf die vaginale Hefebesiedelung zu haben. Der Fruchtwasserfluß, von dem ein Reinigungs- und keimreduzierender Effekt zu erwarten wäre, wirkt offenbar nicht so stark, daß die Keimzahl unter die kulturelle Nachweisgrenze gesenkt wird. Hinweise auf eine Keimverminderung finden sich

erst 12 Stunden nach dem Blasensprung (vgl. 5.2.5.). Eine ursächliche Beteiligung der Hefen am Blasensprung (282) erscheint nach unseren Untersuchungen unwahrscheinlich, da der Blasensprung bei hefebefallenen Graviden gleichhäufig war wie bei hefefreien.

5.2.4. Untersuchung der Hefebesiedelung des unteren Eipoles sub partu

Vereinzelt wurden in der Weltliteratur choriale und amniale Infektionen durch Candida albicans sowie Infektionen des Feten bei erhaltener Fruchtblase beschrieben, zuerst von BENIRSCHKE und RAPHAEL (1958). Eine Infektion der Plazenta und des Kindes auf haematogenem Wege ist bisher nicht bekannt (60, 277). Eine aufsteigende Infektion aus der hefekontaminierten Vagina hält THALHAMMER (1967) für möglich. Die nachfolgende Untersuchung wurde zur Beantwortung der Frage durchgeführt, ob und in welchem Maße bei einer vaginalen Hefekontamination die Eihülle mitbefallen ist.

5.2.4.1. Material und Methode

Durch kulturelle Untersuchung wurden 50 Schwangere ante partum ermittelt, bei denen eine massive vaginale Kontamination mit Hefen vorlag. Bei diesen Frauen war aus Zeitgründen eine antimykotische Vaginalbehandlung vor der Geburt nicht mehr möglich. Unmittelbar nach Gewinnung der Plazenta wurden unter möglichst sterilen Bedingungen vom freien Rand der Eihäute zwei ca. 3 x 3 cm große Stücke entnommen. Es wurde Wert darauf gelegt, daß topographisch der Bereich des Blasensprunges gewählt wurde, da dieser in den meisten Fällen am unteren Eipol liegt. Eine Probe wurde mit Formalin fixiert, die zweite Probe mehrmals mit beiden Seiten über eine GRÜTZ-III-Platte gezogen und ausgebreitet auf der Platte belassen. Die Bebrütung der Kulturen erfolgte in üblicher Weise (s.S.13 u. 25 f).

Die formalinfixierten Proben wurden gerollt, in Paraffin eingebettet und histologisch aufgearbeitet. Durch das Einrollen gelingt es, einen Querschnitt der gesamten Probe zur Musterung zu erhalten. Gefärbt wurde mit der PAS-Reaktion und mit der Versilberungstechnik nach GROCOTT (s. Anhang).

5.2.4.2. Befunde

Bei den 50 Eihautkulturen fand sich in 8 Fällen ein Hefewachstum in Form von disseminierten vereinzelten Kolonien. Es handelte sich ausschließlich um Candida albicans. Die mikroskopische Musterung der histologischen Präparate verlief negativ. Weder im Gewebe, noch an das Gewebe angelagert, konnten Hefezellen nachgewiesen werden.

5.2.4.3. Diskussion der Ergebnisse

Bei 50 Probandinnen mit nachgewiesenem vaginalem Hefebefall ante partum konnten in keinem Fall Hefezellen innerhalb der Amnion- bzw. Chorionschicht gefunden werden. In 10 der untersuchten Proben fand sich eine ausgeprägte leukozytäre Infiltration beider Schichten.
Der geringe Hefenachweis auf den Eihautkulturen dürfte als Kontamination der Eihäute mit einzelnen Hefen während der Passage durch den Geburtskanal anzusehen sein. Die wenigen Keime wurden wohl während der Formalin-Fixierung abgespült.

Der Hefebefall des unteren Eipoles (280) führt selten zu einer intrauterinen Infektion des Feten. In der Literatur lassen sich nur wenige Fälle intrauteriner Infektionen finden. SCHIRAR et al. (1974) sehen eine kongenitale Hautmykose mit meist letal verlaufender Generalisierung als Beweis einer Penetration bei erhaltener Fruchtblase an. SEEBACHER et al. (1973) diskutieren eine häufige Amnioskopie

als ursächliche Voraussetzung hierzu. Daneben beschreiben SCHIRAR et al. (1974) die Infektion des Feten durch aufsteigende Keime nach dem Blasensprung. Insgesamt wurden von diesen Autoren und in weiteren Veröffentlichungen (61, 117, 118, 139, 199, 255, 283) bisher 34 Beobachtungen bekannt.

An unserer Klinik konnte kürzlich ein weiterer Fall einer intrauterin erworbenen generalisierten Hautmykose beobachtet werden. (Pat. F.R. 260753): Das 2.820 g schwere Kind einer 25-jährigen I.-Para wurde mit generalisierten makulopapulösen Hauteffloreszenzen geboren. Kulturelle Untersuchungen ergaben einen massiven Befall mit Candida albicans. Auch fanden sich im Wochenbett massenhaft Hefen in der mütterlichen Vagina. Die Hauterscheinungen des Kindes heilten nach antimykotischer Therapie ohne Residuen ab.

Es ist nicht ersichtlich, warum es bei der hohen vaginalen Hefebefallsrate ante partum offenbar nur selten zu einer aufsteigenden Hefeinfektion nach vorzeitigem Blasensprung kommt, zumal das Fruchtwasser ein gutes Nährmedium für die Hefen darstellt (184) und die gelegentlich durchgeführte Antibiotikagabe bei vorzeitigem Blasensprung zu vermehrter Proliferation der vaginal vorhandenen Hefen führen kann (81). Die angeführten Fälle in der Literatur beziehen sich ausschließlich auf klinisch massive Erkrankungen. Hefekontamination und leichte Infektion sind wahrscheinlich häufiger. Nach Antibiotika-Behandlung wurden sie von HABEL et al. (1972) bei prospektiver Beobachtung ca. 8 mal häufiger festgestellt als ohne Behandlung.

5.2.4.4. Zusammenfassung

Intrauterine Hefeinfektionen des Feten bei erhaltener Fruchtblase sind sehr selten. Nach vorzeitigem Blasensprung ist die Möglichkeit einer Aszension der Hefen mit intrauteriner Infektion des Feten insbesondere dann in Betracht zu ziehen, wenn der Blasensprung nach vaginalen Manipulationen eintritt, länger besteht und eine antibiotische Behandlung im Hinblick auf die Gefahr des bakteriellen Amnion-Infektions-Syndroms erfolgt.
Eine Hefebesiedelung des unteren Eipoles ließ sich nach rechtzeitigem Blasensprung nicht nachweisen.

5.2.5. Die Übertragung der Hefen auf das Neugeborene

Tabelle 24: Der Hefebefall des Kindes unmittelbar post partum in Abhängigkeit vom mütterlichen Vaginalbefund

Mutter ante partum		Kind post partum Negativ		Positiv	
Vaginal	n=100%	n	%	n	%
Negativ	444 (447-3)*	435	98,0	9	2,0
Positiv	159 (160-1)*	51	32,1	108	67,9
Gesamt	607				

* 4 Kinder wurden nicht untersucht.

Eine Übertragung der Hefen aus der Vagina der Mutter auf die Körperoberfläche des Kindes während der Geburt konnte in 67,9 % nachgewiesen werden. Die Abhängigkeit des kindlichen Hefebefalls unmittelbar post partum vom mütterlichen Befall ante partum ist hochsignifikant.
($X^2 = 360,9$; $P < 0,001$)

Tabelle 25: Hefebefall des Kindes am 3. und 5. Lebenstag in Abhängigkeit vom mütterlichen Vaginalbefund

Mutter ante partum		Hefebefall des Kindes											
		3. Tag						5. Tag					
Vaginal	n=100%	Mund		Haut		Anus		Mund		Haut		Anus	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negativ	440 (447-7)°	9	2,1	5	1,1	9	2,1	15	3,4	17	3,9	15	3,4
Positiv	156 (160-4)°	14	9,0	15	9,6	22	14,1	23	14,7	31	20,0	29	18,6
Gesamt	607												
		X^2 = 13,0 P =0,0003		x^2 = 23,1 P =0,0001		X^2 = 31,4 P =0,0001		X^2 = 24,8 P =0,0001		x^2 = 42,3 P =0,0001		X^2 = 38,8 P =0,0001	

° 11 Kinder wurden nicht untersucht: 4 waren Totgeburten, 7 wurden verlegt.

9 Kinder pilznegativer Mütter waren ebenfalls post partum hefekontaminiert. Bei der gewählten Methodik -Abnahme des Kulturausstriches möglichst vor Abnabelung des Kindes- ist eine exogene Kontamination weitgehend ausgeschlossen. Diese Kinder dürften ebenfalls aus der mütterlichen Vagina kontaminiert worden sein.

Der Hefebefall der Kinder am 3. und 5. Lebenstag (Tab. 25) zeigt bei Mund, Haut und Anus eine hochsignifikante Abhängigkeit vom mütterlichen Befund. Die P-Werte sind alle kleiner als 0,001.

Tabelle 26: Hefebefall der Kinder am 3. und 5. Lebenstag in Abhängigkeit vom mütterlichen Vaginalbefund

Mutter ante partum		Hefebefall des Kindes 3. Tag		5. Tag	
Vaginal	n=100%	n	%	n	%
Negativ	440 (447-7)°	16	3,6	27	6,1
Positiv	156 (160-4)°	35	22,4	48	30,8
Gesamt	596 (607-11)	51	8,6	75	12,6

° Vgl. Tabelle 25

Der Hefenachweis am Kind von Mund und/oder Haut und/oder Anus zeigt zusammengenommen eine hochsignifikante Abhängigkeit:
Kinder hefebefallener Mütter hatten am 3. Lebenstag in 22,4 %, am 5. Lebenstag in 30,8 % in mindestens einem der drei Bereiche einen Befall, Kinder negativer Mütter dagegen am 3. Lebenstag nur in 3,6 % und am 5. Lebenstag nur in 6,1 %.
Für den 3. Lebenstag war $X^2 = 44,1$; $P < 0,001$
Für den 5. Lebenstag war $X^2 = 19,5$; $P < 0,001$

Tabelle 27: Hefebefall bei Normgeburten und Risikokindern hefekontaminierter Mütter am 3. und 5. Lebenstag

Kind	n=100 %	Hefebefall des Kindes 3. Tag: Mund n	Mund %	Haut n	Haut %	Anus n	Anus %	5. Tag: Mund n	Mund %	Haut n	Haut %	Anus n	Anus %
Normgeburt	108	10	9,3	12	11,1	14	13,0	13	12,0	21	19,4	19	17,6
Risikokind	41	3	7,3	3	7,3	8	19,5	9	22,0	11	26,8	9	22,0
Sectio caes.	7	1		0		0		1		0		1	
Gesamt	156 (160-4)*												

* Vgl. Tabelle 23

Tabelle 28: Hefebefall des Kindes post partum am 3. und 5. Lebenstag bei mütterlichem Vaginalbefund in Abhängigkeit vom Blasensprung

Blasensprung bei Aufnahme	n=100%	Hefebefall des Kindes post partum		3. Tag Mund		3. Tag Haut		3. Tag Anus		5. Tag Mund		5. Tag Haut		5. Tag Anus	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nein	110 (114-4)*	80	72,7	9	8,2	10	9,1	14	12,7	15	13,6	26	23,6	22	20,0
Ja	46	28	60,9	5	10,9	5	10,9	8	17,4	8	17,4	6	13,0	7	15,2
Gesamtzahl (Mütter mit vaginalem Hefebefall	160														
		X^2 = 1,5 P = 0,2240		X^2 = 0,7 P = 0,3897		X^2 = 0,4 P = 0,5213		X^2 = 1,1 P = 0,2994		X^2 = 0,7 P = 0,3949		X^2 = 1,6 P = 0,2017		X^2 = 0,2 P = 0,6351	

*4 Kinder wurden nicht untersucht

(Zur Interpretation der positiven Befunde bei Kindern negativer Mütter s. Diskussion S. 81)
Die als Störgröße mitgetestete Parität zeigte keinerlei Einfluß auf die Signifikanz der Hefeübertragung.
($X^2 = 2,7$; $P > 0,05$)

Die Überprüfung, ob die Hefeübertragung unter der Geburt in den ersten Lebenstagen bei Normgeburten und Risikogeburten zu unterschiedlicher Auswirkung gelangt, ergab am 5. Lebenstag zwar einen relativ höheren Hefebefall bei Risikokindern in allen Abstrichbereichen (Tab. 27). Der Unterschied war jedoch in keinem Bereich signifikant.
(Mund: $X^2 = 2,32$; $P > 0,05$)
(Haut: $X^2 = 0,96$; $P > 0,05$)
(Anus: $X^2 = 0,37$; $P > 0,05$)

In der Gruppe der Risikokinder waren insgesamt 28 Kinder enthalten, die durch Sectio caesarea entbunden wurden. Sieben dieser Kinder stammen von Müttern mit einem Hefebefall der Vagina, 21 der Kinder von negativen Müttern. Die niedrige Fallzahl erlaubt keine gesonderte Analyse.

Die Prüfung des allgemeinen Einflusses eines Blasensprunges auf die Hefeübertragung aus der mütterlichen Vagina auf das Kind (Tab. 28) ergab weder post partum noch am 3. und 5. Lebenstag einen signifikanten Unterschied.
(Alle P-Werte $> 0,05$)

Es wurde daher die Abhängigkeit der Hefeübertragung von der Dauer des Blasensprunges analysiert.

Tabelle 29: Die Übertragung der Hefen auf das Kind sub partu in Abhängigkeit vom Blasensprung

Zeit zwischen Blasensprung und Geburt	Mutter vaginal hefekontaminiert n = 100 %	Kind post partum negativ		positiv	
		n	%	n	%
6 Stunden	79	22	27,8	57	72,2
6-12 Stunden	39	9	23,1	30	76,9
12-24 Stunden	22	10	45,5	12	54,5
24 Stunden	20	11	55,0	9	45,0
Gesamt	160				

Bei gesonderter Untersuchung der Hefeübertragung auf das Kind unmittelbar post partum in Abhängigkeit von der Dauer zwischen Blasensprung und Geburt ergab sich ein deutlicher Einfluß (Tab. 29): Lag der Blasensprung weniger als 12 Stunden zurück, wurden die Hefen aus der mütterlichen Vagina in 74,5 % übertragen; lag er länger als 12 Stunden zurück, betrug die Übertragung nur 49,5 %. Der Unterschied in diesen beiden Gruppen ist signifikant.
($X^2 = 7,95$; $P < 0,01$)

5.2.6. Diskussion der Ergebnisse

Bei 1.487 Graviden wurde eine antepartale vaginale Hefekontaminationsrate von 26,8 % festgestellt. Die Kontaminationsrate ließ keine jahreszeitliche Abhängigkeit erkennen.

Tabelle 30: Vaginale Hefekontamination bei Schwangeren ante partum

Autoren	Jahr	Land	Patienten-zahl	Hefe-befall %
CH'IN et al.	1936	China	100	39,0
CARTER et al.	1937	USA-Nord	114	31,6
HESSELTINE	1937	USA-Nord	232	37,5
WEINSTEIN et al.	1938	USA-Nord	146	23,3
WOODRUFF et al.	1938	USA-Nord	402	28,1
HALDE et al.	1956	Philippinen	171	25,2
JACKSON	1956	USA-Süd	668	33,6
WILSON	1956	USA-Nord	1 178	36,3
BAUM	1958	Deutschland	350	32,0
ROTHER et al.	1958	Deutschland	100	27,0
STOUGH et al.	1958	USA-Süd	156	29,5
CLARK et al.	1959	USA-Nord	739	27,3
BRET et al.	1960	Frankreich	300	20,0
GALINOVIC et al.	1960	Serbien	106	26,8
GILLESPIE et al.	1960	USA-Süd	259	31,3
SPITZBART	1960	Deutschland	297	30,3
HABERMAN et al.	1962	USA-Süd	226	19,5
MITOLO et al.	1962	Italien	123	34,0
VELAYUDHAN et al.	1962	Indien	500	34,8
MALICKE	1964	Deutschland	150	34,7
FARMER	1966	Neuseeland	132	24,0
SCHAULOW et al.	1966	Russland	637	29,3
LACHENICHT et al.	1967	Deutschland	394	29,9
BLASCHKE-H.	1968	Deutschland	185	37,8
SCHÖNBORN et al.	1969	Deutschland	640	35,8
HOLTDORFF et al.	1970	Deutschland	200	37,5
SZELL et al.	1970	Ungarn	4 500	30,0
CASSIE et al.	1973	England	1 000	22,3
BLECKMANN	1974	Deutschland	137	27,0
NEUMANN et al.	1975	Deutschland	232	26,7
MAILLOT v. et al.	1975	Deutschland	200	22,0
Gesamt			14 574	30,8

Der Vergleich mit den Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen ist durch die divergierenden Untersuchungsansätze (Nachweisverfahren, Präselektion der Klientel, unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte etc.) erschwert. Bei unseren Untersuchungen wurden ausschließlich feste Nährmedien zum Hefenachweis verwandt. Unter dem Gesichtspunkt, daß die schwangerschaftsbedingten Faktoren, die das Hefewachstum fördern, Einzelkeime rasch zur Proliferation anregen, dürften mit dieser Methode die Hefeträgerinnen weitgehend erfaßt worden sein (vgl. 3.2. und 4.3.). Ein fehlerhafter Nachweis wäre technischen Fehlern bei der Abstrichentnahme anzulasten. Hierfür spricht auch der positive Befund unmittelbar post partum bei 9 Kindern, bei deren Mütter kein Hefenachweis erfolgt war. Die Abstrichtechnik post partum (S. 56) schließt eine anale oder Fremdkontamination weitgehend aus. Daher dürften die Mütter dieser 9 Kinder ebenfalls hefepositiv gewesen sein. Hieraus läßt sich eine Fehlermöglichkeit von 3-4 % für die vorliegende Untersuchung ableiten. In die Tabelle 30 wurden nur Untersuchungen mit kulturellem Hefenachweis inkl. Differenzierung und mit Kollektiven von mindestens 100 Graviden aufgenommen. Die Übersicht über die annähernd vergleichbaren Untersuchungen ergibt folgende Aufschlüsse:

Bei einer Gesamtzahl von 14.437 untersuchten Graviden läßt sich eine mittlere vaginale Kontaminationsrate von 30,8 % feststellen. Die niedrigste Angabe beträgt 19,5 %, die höchste 39,0 %. Diese Schwankungen könnten methodisch bedingt sein. Beziehungen zwischen den jeweiligen Befunden und dem Zeitpunkt oder klimatischen Orten der Untersuchung lassen sich nicht herstellen. Die Aufstellung gibt auch keinen Hinweis auf eine Zunahme der vaginalen Hefekontamination ante partum in den vergangenen 40 Jahren.

Am Ende der Gravidität ist der Hefebefall etwa 2 1/2 mal höher als bei gesunden Nichtschwangeren. Als eine wichtige Ursache der Zunahme des vaginalen Hefebefalls darf die Verbesserung der nutritiven Verhältnisse für Hefen gesehen werden (vgl. 4.2.). Die Hefezunahme scheint ausschließlich

in einer Zunahme von Candida albicans zu bestehen:

	Nichtgravide Reihenuntersuchung n = 2.008	Gravide ante partum n = 1.487
Candida albicans	6,3 %	24,4 %
Candida spezies	1,9 %	1,1 %
Torulopsis spez.	2,7 %	1,3 %
Hefebefall gesamt	10,9 %	26,8 %

Der Anteil von Candida albicans ist bei den Graviden fast 4 mal höher als bei gesunden Nichtgraviden, während die übrigen Candida spez. und Torulopsis seltener auftreten. Vergleichbare Beobachtungen machten SPITZBART (1960), HOLTDORFF et al. (1970), FLACH et al. (1975), v. MAILLOT et al. (1975).

Auch der Analbefall ist am Ende der Gravidität mit 23,9 % gegenüber ca. 13 % bei gesunden Nichtschwangeren (76, 91) erhöht. Bei der Analyse schien er nicht vom Vaginalbefall beeinflußt zu sein. Bei der Wertung dieses Befundes muß in Betracht gezogen werden, daß hier die Möglichkeit eines unzureichenden Nachweises gegeben ist. HOLTDORFF et al. (1970) fanden bei Rektum-Abstrichen unter Anwendung von Flüssigmedien bei 31,3 % der Graviden Candida und Torulopsis spezies. Der Anteil von Candida albicans betrug bei diesen Autoren 88,4 %, in unserem Untersuchungsgut 92,5 %.

In den ersten Tagen des Wochenbettes kommt es zu einem starken Abfall der vaginalen Befallsrate. Diese beträgt bei verschiedenen Untersuchern zwischen 60 % und 80 %, im eigenen Untersuchungsgut 85 %.

		Vaginaler Hefebefall ante partum	post partum
RAURAMO et al.	1948	14,0 %	6,0 %
YO BWAN HIE	1954	31,0 %	7,0 %
BAUM	1958	50,0 %	17,0 %
DAWKINS et al.	1958	16,0 %	3,0 %
SPITZBART	1960	30,0 %	6,7 %
SOMMERVILLE	1964	39,4 %	9,6 %
eigene Untersuchungen	1972	26,4 %	3,8 %

Der Abfall der vaginalen Hefebefallsrate dürfte durch mechanische und nutritive Faktoren bedingt sein: Post partum kommt es rasch zu einer völligen Abschilferung der Superfizial- und Intermediärzellen des Vaginalepithels. Diese werden mit den Lochien abgeschieden. Damit werden auch freie, wie inter- und intrazellulär gelegene Hefen (243) ausgeschwemmt. Gleichzeitig kommt es zu einem Entzug der Nahrungsquelle für die restlichen Hefen durch Verminderung des Glykogenangebotes und Depression der sogenannten DÖDERLEIN-Flora (289).
Diese Fakten scheinen auf die Hefebesiedelung wesentlich stärker im Sinne einer Verminderung zu wirken als das Lochialsekret, das nach NEUMANN et al. (1971) einen stimulierenden Effekt hat.

Die Nationalität, repräsentiert durch die Gruppierung Deutsche - Mittelmeeranwohner, hatte keinen Einfluß auf die vaginale Kontaminationsrate. Die Literaturübersicht und die Angaben weiterer Autoren (107, 279, 286) erweitern diese Beobachtungen dahingehend, daß nationale und regionale Gegebenheiten offensichtlich keinen wesentlichen Einfluß auf die Höhe der vaginalen Kontaminationsrate am Ende der Schwangerschaft haben.

Dritt- und Mehrgebärende zeigten mit 35,6 % einen signifikant höheren Vaginalbefall als die übrigen Graviden mit 24,8 %. Übereinstimmend hiermit fanden PLASS et al. (1938) bei Multiparae häufiger Pilze als bei Primiparae. CH'IN und LIM (1936) stellten umgekehrte Verhältnisse dar, allerdings an einer kleinen Fallzahl. CLARK und SOLOMONS (1959) fanden keine signifikante Beziehung zwischen Parität und Befallsrate.
Die Ursache der erhöhten Befallsrate bei Vielgebärenden kann an dem mangelnden Vulvaverschluß liegen. Entsprechend ist die Vaginalflora der Multipara nach MÜLLER (1972) stärker gestört als die der Nulli- und Primipara.

Der Blasensprung ante partum hatte keinen Einfluß auf die Häufigkeit des vaginalen Hefenachweises. Es ließ sich jedoch eine deutliche Verminderung der Übertragung von Hefen aus der mütterlichen Vagina auf die Neonaten feststellen, wenn der Blasensprung über 12 Stunden vor der Geburt erfolgte. Diese Beobachtung ist schwer zu erklären.
Es liegen hierzu unseres Wissens auch keine vergleichbaren Untersuchungen vor.

Ein Hefebefall der Neugeborenen im Bereich von Mund, Haut und/oder Anus ist am 3. und 5. Lebenstag hochsignifikant abhängig vom mütterlichen Vaginalbefund. Eine bevorzugte Organregion (Mund, Haut und /oder Anus) für das Angehen der Hefebesiedelung konnte nicht ermittelt werden. Die Übertragung auf die kindliche Haut wurde bei mehr als 2/3 der Kinder hefebefallener Mütter unmittelbar post partum nachgewiesen. Sie ist bei dem engen Kontakt zwischen kindlicher Körperoberfläche und Vaginalwand während der Austreibung eigentlich in einem höheren Prozentsatz zu erwarten. Ursächlich für den niedrigen Ausfall könnten technische Unzulänglichkeiten bei der Abstrichentnahme in der Turbulenz der Geburt sein, es ist jedoch auch in Betracht zu ziehen, daß die Nachweisgrenze des benutzten Nährmediums bei gering

übertragenen Keimzahlen unterschritten wurde. Entsprechende Ergebnisse gaben BRET et al. (1960) mit 83,0 %, MITOLO et al. (1962) mit 95 % und SZELL et al. (1970) mit 100 % an. Die geringere intrapartale Übertragungsquote von hefepositiven Müttern auf ihre Kinder, die LACHENICHT et al. (1967) mit 42,7 %, BLASCHKE-HELLMESSEN (1969) mit 37,0 % und HOLTDORFF et al. (1970) mit 37,8 % feststellten, dürfte methodisch bedingt sein. Sie bezieht sich auf die Mundhöhlenabstriche.

Die Hefeübertragung auf das Kind bei einer Sectio caesarea kann anhand des vorliegenden Untersuchungsgutes nur eingeschränkt beurteilt werden: 28 der untersuchten Kinder (4,6 %) wurden durch Sectio caesarea geboren. Die mütterliche Befallsrate entsprach der Verteilung im Kollektiv (7/28). Eine kindliche Kontamination unmittelbar post partum konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

Der unmittelbar postpartale Hefebefall (67,9 %) der Kinder positiver Mütter sinkt zunächst erheblich ab. Er beträgt am 3. Lebenstag 22,4 % und steigt bis zum 5. Lebenstag wieder auf 30,8 % an. Von den post partum hefebefallenen Kindern (n = 9) negativer Mütter behielten nur 2 die Hefen. Die restlichen Kinder (3. Tag 3,6 %, 5. Tag 6,1 %) wurden offenbar neu hefekontaminiert.
Die starke Bewegung in der Befallsrate bei Verlaufsbeobachtungen kann von den postpartalen Reinigungs- und Pflegemaßnahmen mitverursacht sein: Es ist denkbar, daß ein Großteil der intra partum auf die Körperoberfläche des Kindes gelangten Hefen beim unmittelbar post partum erfolgenden Reinigungsbad und beim Abtrocknen entfernt werden. Wenn die Haut trocken wird, stirbt ein weiterer Teil der Hefen außerhalb der Feuchtfalten ab (18, 160). Insgesamt kommt es so zu einer Keimverminderung unter die Nachweisgrenze des verwandten Nährmediums. Andererseits ist auch denkbar, daß ein Kind bei niedriger Ausgangskeimzahl auf diese Weise negativ wird. Persistierende Keime manifestieren sich in der Mund-

höhle und den Feuchtbereichen der Genitoanalregion, proliferieren und werden wieder nachweisbar. Eine zusätzliche Ursache der steigenden Befallsrate vom 3. zum 5. Lebenstag dürften auch Neukontaminationen in beiden Kindergruppen sein. Dies läßt sich an einer katamnestischen Beobachtung zeigen:
In einem mit 6 Kindern belegten Neugeborenen-Zimmer hatten die beiden ältesten Kinder hefepositive Mütter. Sie zeigten bereits am 3. Lebenstag eine massive Mund- und Hautbesiedelung. Vier 1-2 Tage jüngere Neugeborene stammten von hefefreien Müttern und waren am 3. Lebenstag noch hefefrei. Am 5. Lebenstag waren alle an der Haut, 2 zusätzlich in der Mundhöhle kontaminiert.

Die niedrige Kontaminationsrate in den ersten beiden Lebenstagen veranlaßte manche Untersucher (38, 115, 192, 203, 285) zu der Annahme, daß die Hefebesiedelung der Neonaten erst am 3. bis 5. Lebenstag beginne. BAUM (1958) glaubte hierin den Beweis zu finden, daß die vaginalen Hefen der Mutter nicht auf das Neugeborene übertragen werden, somit für das Neugeborene bedeutungslos seien. Diese Ansichten gelten heute als widerlegt: Hefen wurden von uns und anderen Autoren an allen Tagen der ersten Lebenswoche nachgewiesen (1, 18, 103, 154, 232 u.a.). Die Abhängigkeit des kindlichen vom mütterlichen Hefebefall ist nach unseren Untersuchungen bis zum 5. Lebenstag hochsignifikant.

Die Identität der am Neugeborenen nachgewiesenen Hefestämme mit denen der Mutter ist in der Literatur belegt:
RÜTHER et al. (1958) fanden das gleiche "Pilzspektrum" bei Müttern und Kindern. MALICKE (1963) konnte in allen Fällen neonataler Kontamination die gleiche Spezies bei der Mutter nachweisen. Den endgültigen Beweis erbrachte BLASCHKE-HELLMESSEN (1969): Mit Hilfe der unterschiedlichen stammspezifischen Protease-Aktivität (273) und Lipase-Aktivität (18) wurden die Infektketten dargelegt. Gleichermaßen belegten auch DOLEZAL et al. (1972) durch serologische Untersuchungen die Identität der Hefestämme bei Mutter und Kind.

Die von uns ermittelte Kontaminationsrate der Neonaten am 3. und 5. Lebenstag stimmt ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Untersucher überein. Gewisse Unterschiede ergeben sich durch die jeweilige Untersuchungsmethode (18, 22, 25, 126, 134, 151, 156).

5.2.7. Zusammenfassung

Der vaginale Hefebefall Gravider beträgt ante partum ca. 30 %. Er ist weitgehend unabhängig vom Alter der Graviden, von ihrer Nationalität, vom Klima und von geburtshilflichen Faktoren wie den letzten beiden Schwangerschaftsmonaten, der E-P-H-Gestose und dem Blasensprung. Nur bei Multiparae fanden wir eine Steigerung der Befallsrate vor. Die Übertragung der Hefen aus der mütterlichen Vagina auf die Neugeborenen ist nach der vorliegenden Untersuchung gesichert. Die Häufigkeit wird gemindert, wenn der Blasensprung über 12 Stunden besteht. Nach vorübergehender Abnahme steigt die Befallsrate bei Neugeborenen vom 3. zum 5. Lebenstag im Mund-, Haut- und Analbereich an. Auch bei Kindern hefefreier Mütter ließen sich am 3. und 5. Lebenstag in ansteigender Häufigkeit Hefen nachweisen. Da etwa jedes 5. Kind mit intra partum erworbenen Hefen behaftet in die Neugeborenen-Station aufgenommen wird, ist die Gefahr einer Weiterverbreitung dieser Hefen auf andere Kinder bei unsachgemäßer Pflege gegeben.

5.3. Hefen in der Umgebung Neugeborener

Sproßzellen von Candida albicans halten sich gut im feuchten Milieu und sterben bei Austrocknung ab (160). Dies wird von BLASCHKE-HELLMESSEN (1969) zeitlich genauer definiert. Sie fand, daß Candida albicans im trockenen Säuglingsstuhl bei Zimmertemperatur bis 9 Wochen lebensfähig blieb, in feuchtgehaltenem Stuhl bei gleicher Temperatur über 10 Wochen. Nach SCHERWITZ (1975) überleben Candida albicans-Zellen bei 30 bis 50 % Luftfeuchtigkeit mindestens 30, höchstens 60 Tage. Die Voraussetzungen für Schmierinfektionen sind also bei Vernachlässigung der Säuberungsmaßnahmen gegeben.
Zur Identifizierung von Erregerherden in der Umgebung der Neugeborenen als Voraussetzung für die Möglichkeit einer Schmierinfektion im Pflegebereich wurden von uns untersucht:

1. die Brustwarzen stillender Mütter
2. das Pflegepersonal
3. Mobiliar und Instrumentarium im Neugeborenen-Pflegebereich

5.3.1. Aerogene Infektion

Seit A. EPSTEIN (1880) die Möglichkeit aerogener Infektionen beschrieb, ist dieser Modus diskutiert worden (9, 38). JENNISON beschrieb 1966 den Nachweis von Candida albicans in der Luft von Säuglingszimmern, allerdings unter Verhältnissen, die bei den heutigen hygienischen Maßnahmen kaum mehr zutreffen dürften (z.B. Trocknen einfach gewaschener Stuhlwindeln auf Heizkörpern in Säuglingszimmern). PLENERT (1955), SCHAULOW et al. (1967) und BLASCHKE-HELLMESSEN (1969) konnten keine Candida-albicans-Keime in der Luft von Säuglingszimmern nachweisen. Die wenigen Hefen, die BLASCHKE-HELLMESSEN bei sorgfältigen Untersuchungen

nach dem Sedimentationsverfahren nachwies, vermehrten sich nicht bei 37°C. Sie haben daher nach GEDEK (1968) für den menschlichen Organismus keine Bedeutung. Die Möglichkeit der aerogenen Infektion wird auch von anderen Autoren verneint (37, 126, 151).

5.3.2. Infektion durch Nahrung

Eine indirekte Weiterverbreitung der Hefepilze über die Brustwarzen von Ammen, die gleichzeitig mehrere Kinder stillen, kommt heute nicht mehr in Betracht. Die Infektion durch gespendete und verunreinigte Frauenmilch spielte nur früher eine gewisse Rolle (151, 188). BLASCHKE-HELLMESSEN wies 1970 bei Untersuchungen in einer Milchsammelstelle in der Milch bei 15 von 60 Spenderinnen eine ständige Candida-Kontamination nach.
Da heute nur noch in Ausnahmefällen gespendete Milch verfüttert wird, kann dieses Problem vernachlässigt werden.

5.3.3. Die Rolle der mütterlichen Brust

Die Bedeutung der Brustwarzen stillender Mütter im Infektionsgeschehen ist unklar. Es können die Brustwarzen der Stillenden von dem Mundsoor des Säuglings befallen werden. Doch auch der umgekehrte Weg: Infektion der kindlichen Mundhöhle durch hefebefallene mütterliche Mamillen ist denkbar. Zu dieser Fragestellung wurden die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen durchgeführt.

Untersuchungsziel:
Abklärung der Frage, ob bei stillenden Müttern eine Hefeübertragung von der Mutterbrust zum Kind oder umgekehrt erfolgt.

5.3.3.1. Material und Methode

Untersucht wurden in numerischer Folge 200 stillende Mütter. Bei Frauen, die erwartungsgemäß stillten, wurde vor dem ersten Anlegen des Kindes von jeder Mamille eine Abklatschkultur auf Nervina-Platte angelegt. Dies erfolgte durch einfaches festes Andrücken der Mamille und der umgebenden Brusthaut gegen die Platte, wobei die Mamillen möglichst zentral zu plazieren waren.
(Weitere Bearbeitung der Kulturen: S. 13 u. 25 f.)
Eine Kontrolle wurde 3 Tage nach Stillbeginn in gleicher Weise durchgeführt, die Kulturabnahme erfolgte vor dem Anlegen des Kindes.
Vaginalbefund und möglicher Hefebefall des Neugeborenen blieben in dieser Untersuchung unberücksichtigt.

5.3.3.2. Ergebnisse

Alle zur Untersuchung eingehenden Kulturen zeigten ein gutes mikrobielles Wachstum als Hinweis auf eine exakte Abnahme. Bei dem überwiegenden Teil der Frauen fand sich eine Hautbesiedelung mit Staphylococcus epidermidis.

Bei der ersten Abnahme konnte nur in einem Fall von einer Brust eine Einzelkolonie von Candida albicans festgestellt werden. Diese war bei der Kontrolle nicht mehr nachweisbar. Der Befund darf vernachlässigt werden. Die restlichen 199 + 200 Kulturen zeigten nur Bakterienwachstum.

Bei der zweiten Abnahme am 3. Tage nach Stillbeginn gelang in 13 Fällen der Nachweis einer Hefebesiedelung, die bei allen Müttern an beiden Brüsten gleichzeitig vorlag. Es handelte sich durchweg um Candida albicans. 3 Mütter hatten an beiden Brüsten einen massiven Befall mit rasenförmigem Wachstum auf der Kultur, bei 10 Müttern waren ebenfalls von beiden Mammae je 1 bis 5 Kolonien gewachsen. Klinische Zeichen einer Infektion konnten an den Mamillen nicht festge-

stellt werden. Die Untersuchung der zugehörigen Kinder ergab, daß alle Kinder der drei Mütter mit massivem Mamillen- und 6 Kinder der Mütter mit geringerem Mamillenbefall klinisch einen Mundsoor hatten. Die klinische Diagnose wurde in allen Fällen kulturell bestätigt.

5.3.3.3. Diskussion der Ergebnisse

Die Untersuchung zeigt, daß am 3. Tage nach Stillbeginn 6,0 % (n = 200) der Mütter, die vor Stillbeginn keine Hefen an den Mamillen hatten, hefekontaminiert waren.
Zum vergleichbaren Zeitpunkt (5. Lebenstag) hatten 6,4 % der Neonaten des Mutter-Kind-Kollektivs I (unbehandelte Mütter, vgl. S. 78 und Tab. 25) einen oralen Hefebefall.
Die Hefefreiheit der mütterlichen Mamille vor Stillbeginn und die Beobachtung, daß am 5./6. Tag post partum der annähernd gleiche Prozentsatz an Kontaminationen der mütterlichen Mamillen wie der kindlichen Mundhöhle vorliegt, läßt folgenden Kontaminationsmodus annehmen:

Hefen, die unter der Geburt aus der Vagina oder später aus der Umgebung auf Neugeborene übertragen werden, führen unter anderem zu einer Kontamination der Mundhöhle.
Aus der hefebesiedelten kindlichen Mundhöhle kommt es während des Stillens zur Kontamination der mütterlichen Mamillen.
Die Kontamination von kindlicher Mundhöhle und mütterlicher Mamille wird wechselseitig unterhalten.

5.3.3.4. Zusammenfassung

Die Mutter kontaminiert das Kind primär nicht über ihre Mamillen. Die oral hefebefallenen Neonaten kontaminieren während des Stillens die Mamillen der Mütter. Damit sind auch die Voraussetzungen gegeben, die nach erfolgreicher Lokalbehandlung des Mundsoors eine Reinfektion des Kindes mit den eigenen Keimen ermöglichen.

5.3.4. Der Hefebefall des Neugeborenen-Pflegepersonals

Das Neugeborenen-Pflegepersonal kann als primärer "Streuherd" und/oder als mittelbarer Überträger fungieren. SUBIC-CERNEKA et al. (1968) beschreiben eine Neugeborenen-Soor-Epidemie, ausgelöst durch eine Kinderschwester mit Candida-Paronychie.
Die nachfolgende Untersuchung wurde mit dem Ziel durchgeführt, die Kontaminationsverhältnisse mit Hefen beim Neugeborenen-Pflegepersonal zu ermitteln und evtl. Zusammenhänge zwischen dem Hefebefall des Personals und dem der Neugeborenen darzustellen.

5.3.4.1. Material und Methode

Es wurde das Neugeborenen-Pflegepersonal über einen Zeitraum von 4 Monaten in regelmäßigen 14-tägigen Abständen untersucht. Nach genauer Aufklärung über Sinn und Ziel der Untersuchung beteiligten sich fast alle betreffenden Personen an der Studie.
Das untersuchte Kollektiv setzt sich zusammen aus:

2 Kinderärzten
18 Kinderkrankenschwestern
35 Hebammenschülerinnen.

Auf Grund der Fluktuation in der Ausbildung konnte ein Teil der letzten Gruppe nicht über den gesamten Zeitraum untersucht werden. Weitere Schwierigkeiten ergaben sich durch Urlaub und Krankheit.

Untersucht wurden als Prädilektionsorte einer Hefebesiedelung simultan:

Mundhöhle
Hände
Vagina bzw. Präputialfalte
Rektum.

Mundhöhe, Vagina bzw. Penis und Rektum wurden mit sterilen Watteträgern abgestrichen, an den Händen Nagelfalz, Interdigitalräume und Handflächen mit sterilem, scharfkantigem Plastikspatel abgekratzt. Das Material wurde auf getrennte Nährböden ausgerollt bzw. ausgespachtelt.
(Weitere Bearbeitung s.S. 13 u. 25f.)

Die Abstrichentnahme führten die Probandinnen selbst nach genauer Anleitung durch. Dieser Weg wurde gewählt, da alle Personen über ausreichende anatomische Kenntnisse verfügten und die bis zu achtmalige gynäkologische/rektale Untersuchung für die Probandinnen eine erhebliche Belastung dargestellt hätte. Soweit man vom makroskopischen Aussehen der Kulturoberfläche zurückschließen kann, wurden die Abstriche sorgfältig durchgeführt. Auch die Abgabe der Kulturen an den einzelnen Terminen zeigte eine hohe Mitarbeitsbereitschaft.

5.3.4.2. Ergebnisse

Die Übersichtsdarstellung der Untersuchungsergebnisse ist schwierig, da der Hefenachweis bei den einzelnen Probandinnen sehr ungleich war. Zwischen ständigem Nachweis und einmaligem positiven Befund bei bis zu 7 negativen Kontrollen waren alle Variationen zu beobachten.

Tabelle 31: Hefenachweis bei mehrfacher Untersuchung

Untersuchung		Hefebefall							
		Mund		Hand		Vagina		Rektum	
Nr.	n=100 %	n	%	n	%	n	%	n	%
1	55	23	41,8	5	9,1	9	16,4	9	16,4
2	51	21	41,2	4	7,8	8	15,7	7	13,7
3	43	16	37,2	3	7,0	5	11,6	5	11,6
4	36	10	27,8	1	2,8	8	22,8	7	19,4
5	30	12	40,0	3	10,0	7	23,3	3	10,0
6	30	7	23,3	4	13,3	7	23,3	3	10,0
7	22	8	36,4			6	27,3	3	13,6
8	15	2	13,3			4	26,7	3	20,0

Die isolierte Betrachtung der jeweils positiven Befunde bei den einzelnen Untersuchungen ergab keine Aussage zur Fragestellung. Die Häufigkeit des Hefenachweises schwankte erheblich. Dies ist bei Durchsicht der Probandenprotokolle sowohl durch vereinzelte negative Befunde bei sonst überwiegendem Hefenachweis, in größerer Zahl der Fälle jedoch durch ungeregelt vorkommende Einzelnachweise bedingt. Die Ursache solcher Schwankungen dürfte vor allem bei niedriger

Keimzahl in fehlerhafter Abstrichtechnik zu sehen sein. Unter solchen Voraussetzungen mag auch ein einmaliger Hefenachweis den wahren Befund anzeigen. Es ist jedoch auch denkbar, daß bei Einzelbefunden eine vorübergehende Hefeinokulation erfaßt wurde, die durch Reinigung oder körpereigene Abwehr wieder verschwand. Die Übersicht läßt deutlich erkennen, daß Einzeluntersuchungen, insbesondere bei kleiner Probandenzahl, besonders kritisch beurteilt werden müssen.

Tabelle 32: Einmaliger bis ständiger Hefenachweis beim Pflegepersonal

Zahl der Probanden	H e f e n a c h w e i s			
	Mund	Hand	Vagina	Rektum
55	38	14	15	17
100 %	69,1	25,5	27,3	30,9

Die Zusammenfassung aller Hefebefunde, unabhängig von der Häufigkeit, ergab: Ein einmaliger bis ständiger Hefenachweis konnte bei ca. 2/3 der Probanden in der Mundhöhle und bei über einem Viertel in den übrigen Bereichen festgestellt werden. Bei den nachgewiesenen Hefen handelte es sich bis auf Ausnahmen um Candida albicans. Je einmal wurden C. tropicalis und C. krusei, zweimal Torulopsis glabrata aus der Mundhöhle isoliert. T. glabrata fand sich bei einer Probandin persistierend in der Vagina. Geotrichum trat in der Mundhöhle zweimal gemeinsam mit C. albicans auf, bei 9 Probanden wurde der Keim 1 bis 2 Mal im Rektum nachgewiesen.

Aus den bereits erwähnten Überlegungen erscheint es auch bei dieser Zusammenstellung problematisch, aus dem Sammelergebnis Schlußfolgerungen im Sinne der Fragestellung zu ziehen.

Im folgenden wurde daher versucht, der Problematik der Befundinterpretation durch gesonderte Darstellung des vereinzelten gegenüber dem häufigen bis ständigen Erregernachweis zu begegnen. Eine solche Unterteilung kann nur willkürlich erfolgen. Sie erscheint auch nur sinnvoll, wenn dem Einzelbefund eine größere Zahl negativer Kontrollen gegenübersteht.

Zur Auswertung kamen daher nur 30 Probanden, die 6 bis 8 mal untersucht worden waren. Es wurde unterteilt in:

Seltener Hefenachweis, wenn nur 1 bis 2 von 6 bis 8 Abstrichen positiv waren,

ständiger Hefenachweis, wenn mehr als 3 Abstriche positiv waren.

Tabelle 33: Seltener und ständiger Hefenachweis beim Personal

Organbereich	H e f e n a c h w e i s		
	Negativ	Selten	Ständig
Mund	9	10	11
Hand	18	12	ø
Vagina	14	11	5
Rektum	14	12*	4
n = 30	* in 7 Fällen Geotrichum candidum		

In der Mundhöhle war ein hoher Anteil ständiger Hefekontaminationen (11 von 30) festzustellen. Dieser Befund ist im Hinblick auf die Möglichkeit der Weiterverbreitung der Hefen, etwa durch sogenannte Tröpfcheninfektion, von wesentlicher Bedeutung.

An den Händen konnte in keinem Fall eine häufigere Kontamination nachgewiesen werden. Seltene Kontaminationen fanden sich an den Händen bei 12 von 30 Probanden. Das passagere Auftreten dieser Hefen darf im Zusammenhang mit der Handhygiene und Desinfektion gesehen werden. Es ist jedoch auch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß bei der Abstrichentnahme Reste von Desinfektionsmitteln von den Händen mit auf die Platten übertragen wurden und das Wachstum einzelner Keime hemmten. Der wahre Befall könnte somit auch höher sein.

Ein ständiger Hefenachweis im Rektum war in allen vier Fällen in Verbindung mit ständigem Hefenachweis in der Vagina zu beobachten. Dies läßt die Möglichkeit offen, daß Keime erfaßt wurden, die aus der Vagina stammten, über das Perineum gelangten und bereits am Rektumeingang aufgenommen wurden.

Ein ständiger Hefenachweis in der Vagina war bei 5 Probanden möglich.

Allgemein war festzustellen, daß auf den Kulturen bei "ständigem" Nachweis überwiegend kräftiges Hefewachstum bestand. Bei "seltenem" Nachweis zeigten vor allem die Kulturen von Mund und Handbereich überwiegend nur 1 bis 3 Kolonien.

5.3.4.3. Diskussion der Ergebnisse

Die Rolle, die das Pflegepersonal im Hefekontaminationsgeschehen der Neugeborenen spielt, ist schwer zu beurteilen.

Drei Möglichkeiten stehen im Vordergrund der Diskussion:

1. Pflegepersonen kontaminieren Neonaten mit Hefen,
2. Neonaten kontaminieren die Pflegepersonen mit Hefen,
3. Pflegepersonen sind Überträger der Keime zwischen den Neugeborenen.

Die Möglichkeit, daß Pflegepersonen als Erregerquelle für die Neugeborenen fungieren, ist unter der Voraussetzung gegeben, daß Dauerherde an Pflegepersonen vorhanden sind. Solche Dauerherde konnten an den Händen nicht festgestellt werden. Sie sind auch nur bei Vorliegen tiefer reichender Mykoseprozesse (Nagelmykosen, Paronychie) zu erwarten. Auf normaler trockener Haut sind die Überlebensmöglichkeiten der Hefen stark eingeschränkt (20, 160, 251).

Im Bereich von Vagina (5 von 30) und Rektum (4 von 30) konnten persistierende Kontaminationen festgestellt werden. Eine Übertragung der Hefen aus diesen Bereichen auf die Neugeborenen dürfte bei normalhygienischem Verhalten der Pflegepersonen selten sein. Hierfür spricht auch die Beobachtung, daß nur eine Probandin bei 2 von 8 Untersuchungen einen geringen Hefebefall der Hände aufwies, während die restlichen 4 Probandinnen an den Händen ständig hefefrei waren.

Die Beurteilung der Mundhöhle ist problematisch. A. EPSTEIN wies bereits 1880 auf die Hefebesiedelung der mütterlichen Mundhöhle als Infektionsquelle für das Kind hin. B. EPSTEIN (1924) griff diesen Gedanken auf und bis heute wird der Möglichkeit der Pilzübertragung aus der relativ häufig besiedelten Mundhöhle eine Bedeutung zumessen (103, 153, 156 u.a.).

Im eigenen Untersuchungsmaterial wurde bei insgesamt 69,1 % der Probandinnen eine einmalige bis dauernde Kontamination (Tab. 32) der Mundhöhle festgestellt. Diese bestand fast ausschließlich (65,5 %) aus Candida albicans.
Bei den Einzeluntersuchungen schwankte der Hefebefall der Mundhöhle zwischen 13,9 und 42 % (Mittelwert: 35,0 %).
Von verschiedenen Autoren (6, 23, 152, 159, 160, 305) wird er zwischen 35 und 50 % angegeben.
SEEBACHER et al. fand 1974 bei Vergleichsuntersuchungen der Mundhöhlenkontamination (Schwangere, Mütter von Säuglingen, Pflegepersonal, Studentinnen, Männer etc) einen Durchschnittsbefall von 37,5 % bis 49,6 % mit Candida albicans. Ein Unterschied zwischen dem oralen Befall von Graviden und Nichtgraviden war nicht nachweisbar.
Alle genannten Untersucher haben nur Momentanstudien durchgeführt. Der Hefebefall der Mundhöhle ist in hohem Maße von den Ernährungsgewohnheiten und von der Mundpflege abhängig (6, 217). Dies erklärt auch die relativ große Schwankungsbreite des Anteils von Candida albicans (BLASCHKE-HELLMESSEN: Gesamthefebefall der Mundhöhle 54,9 %, Anteil von Candida albicans 37,5 %. Eigene Untersuchungen: Gesamthefebefall der Mundhöhle 69,1 %, Anteil von Candida albicans 65,5 %).
Aufgrund der hohen Rate des Dauerbefalls in der Mundhöhle und der Möglichkeit, daß die hier vorhandenen Hefen mit Speicheltröpfchen dispendiert werden, ist die Möglichkeit einer Kontamination der Neugeborenen aus diesem Bereich weiterhin in Betracht zu ziehen.

Die Möglichkeit einer Hefeübertragung vom Neugeborenen auf die Pflegeperson und weiterführend auch auf andere Neugeborene scheint aufgrund der Befunde an den Händen gegeben:

Bei Personen, die keiner beruflichen Präposition für Hefen ausgesetzt sind, beträgt die Kontaminationsrate der Hände nach RIETH (1974) unter 1 %, wobei es sich nur selten um Candida albicans handelt. Bei unserer Untersuchung der Pflegepersonen hatten 14 von 50 Probanden einen seltenen Hefebefund an den Händen. Hier fand sich ausschließlich Candida albicans. Dieser verhältnismäßig hohe Nachweis von Hefen an den Händen gewinnt noch an Bedeutung, wenn man berücksichtigt, daß Handhygiene und Desinfektion beim Neugeborenen-Pflegepersonal ja häufig zur Anwendung kommen sollten.

Diesem Befund muß gegenübergestellt werden, daß jedes 5. bis 4. Kind, das in die Neugeborenen-Abteilung aufgenommen wird, mit Hefen behaftet ist. Bei 90 % dieser Hefen handelt es sich um Candida albicans (vgl. Tab. 13).

Die Untersuchungsergebnisse lassen die Möglichkeit wechselseitiger Kontaminationsketten zwischen den Neugeborenen und den Pflegepersonen zu. Ein Beweis ließe sich nur unter Einbeziehung des Nachweises stammspezifischer Eigenschaften der einzelnen nachgewiesenen Hefestämme erbringen. Auf Grund der großen Vielfalt der Stämme und der starken Fluktuation in der Neugeborenen-Pflege ist eine solche Untersuchung nicht möglich.

Die Untersuchungen zeigen, daß Hefen von den Neugeborenen auf die Hände des Personals übertragen werden können. Die Möglichkeit der Weiterverbreitung auf andere Neugeborene liegt nahe. Die Möglichkeit einer solchen Kontaminationskette unterstreicht die Notwendigkeit einer korrekten Händedesinfektion in der Neugeborenen-Pflege.

Dies ist heute mit alkoholischen Mitteln möglich. Untersuchungen von GRÜN und HEYN (1976) zur hygienischen Händedesinfektion mit alkoholischen Mitteln zeigten, daß eine Anwendungsdauer von 30 Sekunden auch für Candida albicans ausreicht. Da die Präparate angetrocknet auf der Haut belassen werden, ist eine länger anhaltende Wirksamkeit zu erwarten.

5.3.4.4. Zusammenfassung

Die Untersuchung zeigt, daß beim Pflegepersonal relativ oft ein persistierender Hefebefall der Mundhöhle nachweisbar ist. Die Möglichkeit einer Kontamination der Neugeborenen aus der Mundhöhle des Personals durch Tröpfcheninfektion oder direkten Kontakt ist daher in Betracht zu ziehen.
Es ergeben sich weiterhin Hinweise darauf, daß hefekontaminierte Neugeborene zur Keimquelle für die Hände des Pflegepersonals werden können. Damit ist auch die Möglichkeit eines mittelbaren Keimübertrages zu hefefreien Neugeborenen gegeben.
Zur Vermeidung der Keimübertragung durch die Hände der Pflegepersonen sollte grundsätzlich vor dem Berühren des nächsten Neugeborenen eine hygienische Händedesinfektion durchgeführt werden. Dies ist bei Anwendung alkoholischer Mittel praktikabel und durchführbar.
Zur Vermeidung der Keimübertragung aus der Mundhöhle der Pflegepersonen sollte immer wieder auf die Möglichkeit von Tröpfcheninfektionen hingewiesen werden und darauf, daß jeder pflegerisch nicht notwendige Kontakt grundsätzlich zu vermeiden ist.

5.3.5. Der Hefebefall des Mobiliars und Instrumentariums im Neugeborenen-Pflegebereich

Mobiliar (110) und Instrumentarium (134, 305) können unter Umständen als Erregerherd bzw. als Übertragungsmöglichkeit von Hefen Bedeutung erlangen. Zu dieser Problemstellung wurden die nachfolgend beschriebenen Untersuchungen durchgeführt.

5.3.5.1. Material und Methode

In der Rheinischen Landesfrauenklinik Wuppertal bestehen zwei Neugeborenen-Abteilungen und eine Neugeborenen-Intensivpflegeabteilung. Die drei Abteilungen sind räumlich getrennt. Die Geburtenfrequenz der Klinik betrug zur Zeit der Untersuchung ca. 2.700 pro Jahr.

Im Bereich der drei Neugeborenen-Abteilungen wurden 40 verschiedene Abnahmestellen ausgewählt, die in etwa einen Querschnitt des gesamten Pflegebereiches wiedergeben. Es wurde Wert darauf gelegt, Bereiche unterschiedlicher Bedeutung bezüglich des Kontaktes mit den Neugeborenen zu schaffen.

Kontaktbereich (n = 15)

I: Instrumentar und Abnahmestellen, mit denen das Kind gegebenenfalls unmittelbar in Berührung kommt: (Untersuchungstisch, Wickeltische, Untersuchungsinstrumente, Babywaage, Milchküheninventar etc.).

Kontaktbereich II: (n = 15) Mobiliar, mit dem das Kind nur mittelbar in Berührung kommt: (Ausgüsse, Windelsackgestelle, Blutgasanalysator etc.).

Kontaktbereich III: (n = 10) Abnahmestellen, mit denen das Kind praktisch nicht in Berührung kommt: (Staubecken, Wandflächen etc.).

Von den festgelegten Abnahmestellen wurden alle 2 Wochen, vier Monate lang, Abstriche entnommen (= 8 Untersuchungen je Lokalisation).
Es wurden jeweils etwa 50 cm^2 Fläche des Untersuchungsortes mit sterilem, feuchtem Watteträger abgestrichen. Anschließend erfolgte Ausrollen auf den Nährboden.
(Weitere Bearbeitung: vgl. 3.1.)

5.3.5.2. Ergebnisse

Tabelle 34: Hefenachweis am Instrumentar und Mobiliar des Neugeborenen-Pflegebereiches

Kontaktbereich (Lokalisation)	Angelegte Kulturen	Hefebefall
I (15)	120	5
II (15)	120	4
III (10)	80	7
Gesamt (40)	320	16

Von insgesamt 320 angelegten Kulturen wiesen 16 (5 %) Hefewachstum auf (Tab. 34). Dabei handelt es sich in 14 Fällen um Candida albicans. Die beiden restlichen Candida spezies wurden nicht weiter differenziert. Zusätzlich ließ sich zweimal Geotrichum candidum nachweisen. Rhodotorula blieb ebenso wie die naturgemäß häufig wachsenden Schimmelpilze unberücksichtigt.

Die 16 Candida spezies verteilten sich auf 13 Lokalisationen (Tab. 35). Eine gewisse Häufung des Nachweises fand sich lediglich an Griff und Türflächen des Materialaufzuges, der die beiden Neugeborenen-Abteilungen verbindet. Der dreimalige positive Nachweis bei achtmaliger Untersuchung dürfte noch zufallsbedingt sein. Hier wäre eine Stammspezifizierung interessant gewesen.

Tabelle 35: Verteilung der nachgewiesenen Hefespezies auf die einzelnen Lokalisationen

Kontaktbereich Lokalisation	Candida albicans	Candida spezies	Geotrichum candidum
I			
Wickeltisch	+		
Wickeltisch	+		
Babywaage	+		
Saugerkochtopf	+		
Milchwärmerie	+		
II			
Ausguß Milchküche I	+		+
Ausguß Milchküche II		+	
Ausguß Flur	+		
Ausguß Windelabwurfraum	+		
III			
Aufzugtür	+++		+
Windelsackgestell	++		
Flaschenwaschmaschine		+	
Staubecken	+		

5.3.5.3. Diskussion der Ergebnisse

Instrumentar und Mobiliar des Neugeborenen-Pflegebereiches können nur dann Bedeutung als Kontaminationsmöglichkeit haben, wenn sie als Dauerquelle zumindest für einen gewissen Zeitraum in Betracht kommen und wenn sie weiterhin in verstärkter Kontaktnähe zu den Neugeborenen stehen. Ein besonderes Beispiel dieses Problembereiches waren lange Zeit die Gummisauger. Eine Entkeimung, vor allem älterer und rissiger Sauger, war durch einfaches Auskochen nicht gewährleistet (134, 150 u.a.). Durch Dampfsterilisation und

chemische Entkeimung (Aufbewahren von Flasche und Sauger in Natriumhypochlorid-Lösung) ist eine Entkeimung möglich.

Auch die Kontamination durch infizierte und unsachgemäß behandelte Wäsche, vor allem Windeln (110, 161, 163, 193, 305), spielt keine Rolle mehr, nachdem die Wäsche in Desinfektionslösungen vorgeweicht und anschließend gekocht wird.

Daß in einzelnen Fällen durch Geräte und Untersuchungsinstrumente eine Pilzübertragung im Neugeborenenbereich erfolgen kann, steht außer Frage. Eine solche Übertragung dürfte jedoch selten sein.

BLASCHKE-HELLMESSEN (1969) fand bei einmaliger Untersuchung von 100 Lokalisationen im Neugeborenen-Pflegebereich "nur unerhebliches Hefepilzvorkommen". CASELITZ (1974) berichtete dagegen von häufigem Nachweis von Candida in einer Neugeborenen-Intensivpflegeabteilung und weiter, daß das Vorkommen bei zweiter und dritter Untersuchung erheblich reduziert war, da nach der "Vorwarnung" der unerwarteten Untersuchung besser gereinigt wurde. Die Beobachtung bei unserer Untersuchung schließt eine Verfälschung der Ergebnisse durch eine verstärkte Reinigung während des Untersuchungszeitraumes weitgehend aus, zumal Untersuchungsplan und -dauer dem Personal nicht bekannt waren.
Der relativ seltene Nachweis von Candida albicans am Mobiliar von Klinikräumen wird auch von weiteren Autoren (63, 251, 256) bestätigt und einerseits mit der Größe und Schwere der Hefepartikel (63), andererseits mit der Empfindlichkeit gegenüber Austrocknung (63, 159) erklärt.

Bei kritischer Betrachtung der Ergebnisse stellt sich die Frage, ob die niedrige Nachweisquote von Hefen möglicherweise durch Fehler im Ansatz der Methode bedingt sein könnte:

Es ist denkbar, daß bei Gewinnung des Untersuchungsmaterials mit dem feuchten Watteträger auch eventuell vorhandene Rückstände von Reinigungs- und Desinfektionsmitteln aufgenommen werden. Auf den Nährboden übertragen, könnten sie als Hemmstoffe wirken und das Hefewachstum unterdrükken. Um diese Möglichkeit zu überprüfen, wurden folgende Untersuchungen angestellt:
Es wurden GRÜTZ-Nährböden mit Zusatz von 20 % inaktiviertem Serum, 0,1 % Histidin und 0,1 % Cystein sowie einem pH von ca. 6,5 hergestellt (GRÜN, 1976). Diese Substanzen dienen zur Inaktivierung eventuell übertragener Hemmstoffe und werden bei entsprechenden bakteriologischen Untersuchungen angewandt.

Simultan wurden nun adäquate Areale der 40 Untersuchungsstellen abgestrichen und jeweils ein üblicher und ein mit Serum versetzter Nährboden beimpft.

Bei dieser Serie wurde nur an einer Entnahmestelle ein geringes Hefevorkommen nachgewiesen: Es wuchsen auf der unveränderten GRÜTZ-Platte 2 Kolonien, auf dem mit Serum versetzten Nährboden 1 Kolonie von Candida albicans. Das Bakterienwachstum war allgemein auf den mit Serum versetzten Platten erheblich schneller und kräftiger.
Eine Verfälschung der Untersuchungsergebnisse durch eventuell aufgenommene Hemmstoffe erscheint demnach ausgeschlossen.

5.3.5.4. Zusammenfassung

In der untersuchten Neugeborenen-Abteilung waren Kontaminationen durch Hefepilze, die für die Neugeborenen möglicherweise pathogenetische Bedeutung erlangen können, an Instrumentar und Mobiliar nur zufällig und vorübergehend nachweisbar. Häufigere Kontaminationen oder gar persistierende Erregerherde konnten nicht festgestellt werden.

6. ERKRANKUNGSHÄUFIGKEIT UND STERBLICHKEIT DER NEUGEBORENEN DURCH HEFEN

Aufgrund unserer Untersuchungen und der Literatur kann man davon ausgehen, daß innerhalb der Neonatalperiode etwa jedes 4. Neugeborene mit Hefen kontaminiert wird. Nicht jedes kontaminierte Kind erkrankt.

A. EPSTEIN prägte daher bereits 1880 den Begriff des "latenten Mikrobismus des Soorpilzes", als er die Keime auch im Mund gesunder Säuglinge nachwies. Andererseits wird bis heute unter der Diagnose "Soor" noch allzu häufig der rein deskriptive Begriff verstanden. Soor wird mit Mykose gleichgesetzt und die Pilzinfektion nur diagnostiziert, wenn die "typischen Beläge" nachweisbar sind.

6.1. Die Hefeinfektion des Neugeborenen

Die Erkrankungsmöglichkeiten des Neugeborenen durch Hefen lassen sich nach Häufigkeit anordnen:

1. Mykose der Mundhöhle
2. Mykose des Genitoanalbereiches und der Haut
3. Mykose des Gastrointestinaltraktes
4. Mykose der Organe und Pilzsepsis

Der Geburtshelfer sieht im allgemeinen nur die ersten beiden Krankheitsbilder. Die schwereren Formen (3. und 4.) gehören in den Bereich der Pädiatrie.

6.1.1. Mund-Soor

Das Krankheitsbild wird oft erst im fortgeschrittenen Stadium an den charakteristischen stippchenförmigen bis flächenhaften Belägen (Abb. 15) erkannt, die aus Myzelgeflecht und abgeschilfertem Epithel sowie Detritus bestehen (Abb. 16). Die Erkrankung beginnt jedoch 1 bis 2 Tage vor Auftreten der ersten Stippchen. Es zeigt sich lediglich eine schwer zu differenzierende Rötung mit leichtem Ödem der Mundschleimhaut. Die Oberflächenstruktur von Mundschleimhaut und Zunge wirkt vergröbert, die Papillen treten deutlicher hervor. Brennen und Wundschmerz - in Analogie zur akuten Vaginitis anzunehmen - führen zu Nahrungsverweigerung und häufigem Schreien. Die Bildung des Soorrasens kann ausbleiben. Das Krankheitsbild ist nur mikroskopisch, besser kulturell zu diagnostizieren, gelegentlich auch ex juvantibus durch den Erfolg einer antimykotischen Behandlung. Es wird daher oft verkannt und unter Begriffen wie Trinkschwäche oder "Anpassungsstörung" fälschlich eingegliedert.
Die Gefahr der Erkrankung liegt in der Ausbreitungsmöglichkeit.

6.1.2. Genitoanal- und Haut-Soor

Der Genitoanal-Soor beginnt oft wenige Tage nach Auftreten des Mundsoors mit einem unspezifischen Erythem am Gesäß. Als Erreger wurden von KEHRER (1883) erstmals Hefen am Anus nachgewiesen. BECK (1911) und IBRAHIM (1911) beschrieben zuerst den Hautsoor und wiesen auf den kontaminierten Stuhl als Infektionsquelle hin. Durch die Beobachtungen intraamnialer Infektionen von BENIRSCHKE und RAPHAEL (1958) wurde belegt, daß auch Hefen einen Hautsoor verursachen können, die auf andere Weise an die Haut gelangen.

Abbildung 15:
Mundsoor am 4. Lebenstag

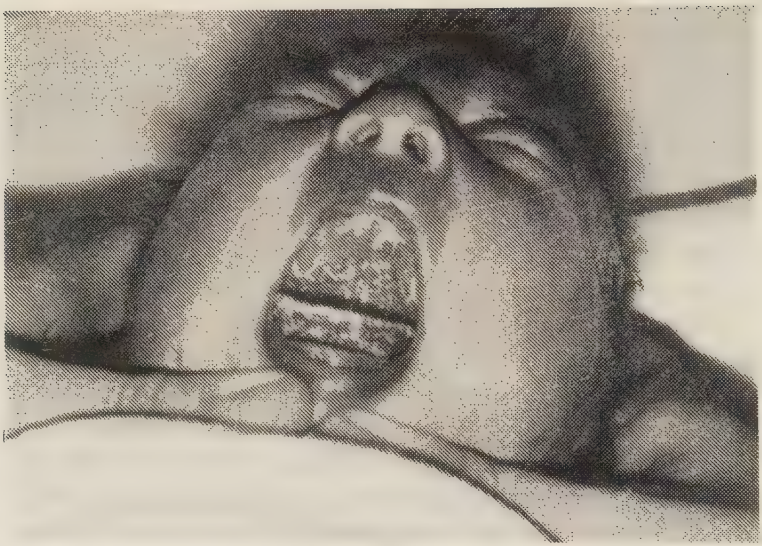
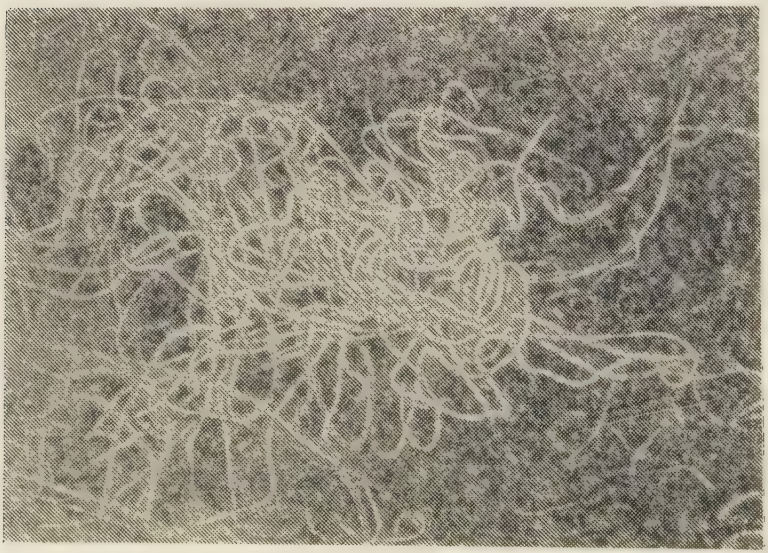


Abbildung 16:
Mundsoor
Nativpräparat einer Soorplaque im Phasenkontrast
Pilzgeflechte im Zelldetritus



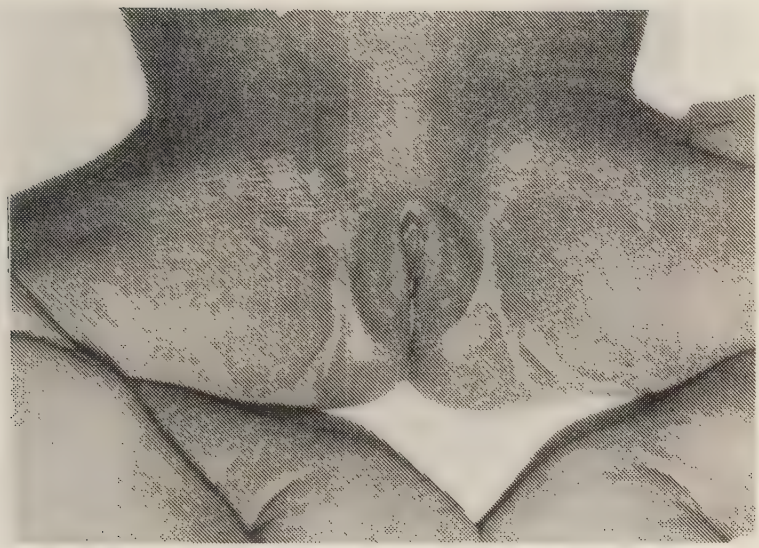


Abbildung 17:
Genito-inguinalsoor, leicht, am 5. Lebenstag

Abbildung 18:
Genitoanalsoor, am 5. Lebenstag

Abbildung 19:
Ausgedehnter "Windelsoor" eines 3 Wochen alten Kindes
(seit dem 10. Lebenstag insuffizient behandelt)

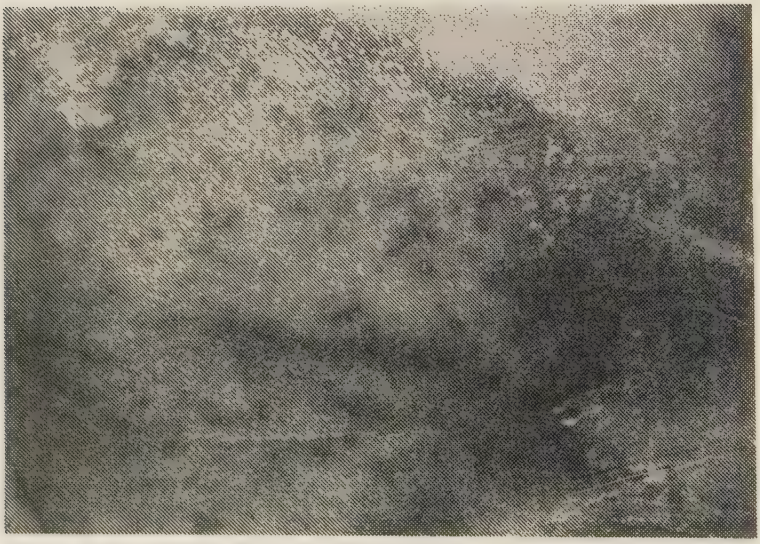


Abbildung 20:
Detailaufnahme zu Abb. 19
Typische polizyklische Begrenzung mit "flottierendem Randsaum"

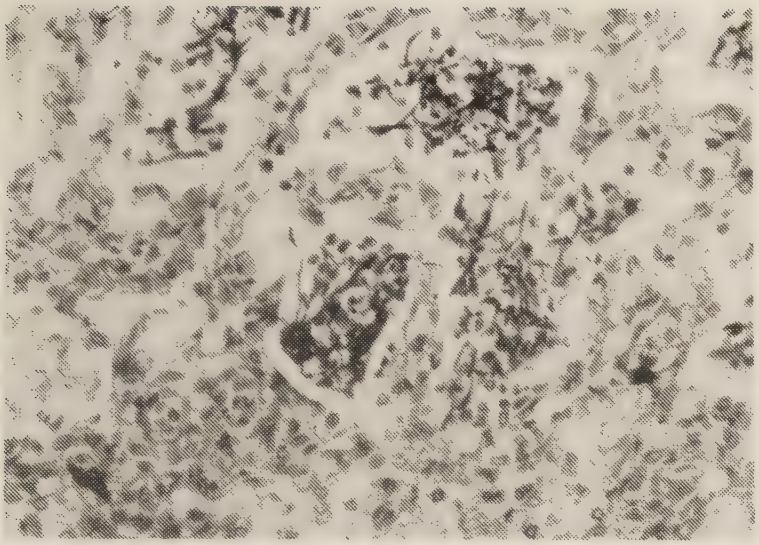


Abbildung 21: Candida-Bronchopneumonie
Pilzelemente in den terminalen Bronchiolen und den Alveolen. (Beobachtung: U.KOENIG, 1971)

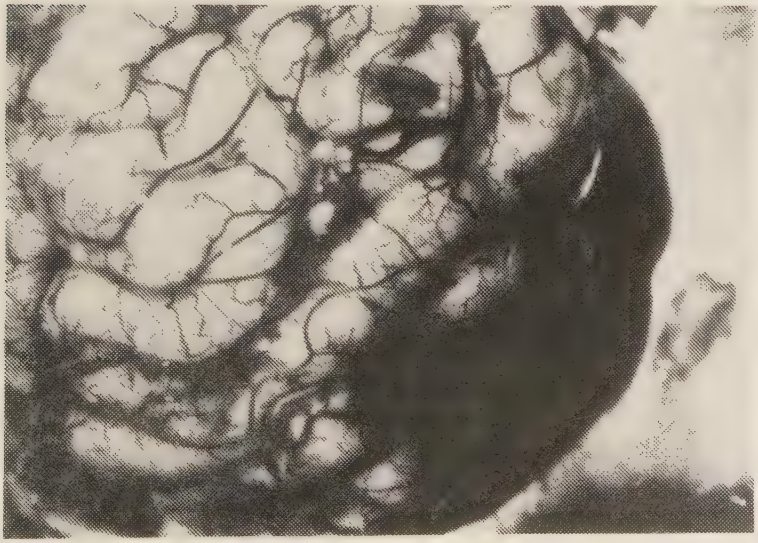


Abbildung 22: Candida-Meningitis bei einem reifgeborenen Kind. Exitus am 9. Lebenstag unter dem Bild der Sepsis. Aus den Abszessen wurden massenhaft Candida albicans gezüchtet.

Im Anogenitalbereich beginnt das Krankheitsbild ebenfalls mit leichter Rötung, nachfolgend kommt es zur Ausbildung makulopapulöser Herde (Abb. 18), die schließlich konfluieren. Die obersten Epithelschichten mazerieren infolge des entzündlichen Ödems. An den Randbezirken imponieren die abgehobenen Epithelränder als "flottierende Randsäume" (Abb. 19/20). Die makulopapulösen Effloreszenzen können sich über den ganzen Körper ausbreiten. Bei längerem Bestehen kann es zur Ausbildung weit- und tiefgreifender ekzematoider und granulomähnlicher Hautveränderungen kommen. Diese werden häufig als Intertrigo bezeichnet, sofern sie sich beiderseits der Hautfalten ausbreiten. Soorbeläge bilden sich nur bei nachlässiger Pflege.

Trotz der Beobachtungen seit dem vorigen Jahrhundert wird das Krankheitsbild oft ätiologisch verkannt und als "Windeldermatitis" (281), "Dermatitis ammoniacalis" (198), "Windelpsoriasis" (300), "posterosives Syphiloid" (87) angesehen. MAYER et al. klassifizieren das Krankheitsbild 1951 als Scormykose der Haut, GSCHWANDTNER et al. (1971) als "Windelsoor". Der ätiologische Zusammenhang wurde durch die immunologischen Untersuchungen von SEEBACHER et al. (1973) abgesichert.

Auch bei dieser Krankheitsform hat die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens des Kindes aktuelle Bedeutung. Die Gefahr liegt hier ebenfalls in der Ausbreitungsmöglichkeit, der Bildung schwerer Hautgranulome bei Immuninsuffizienz und schließlich der Kontaminationsmöglichkeit der Mundhöhle und des Gastrointestinaltraktes.

6.1.3. Gastrointestinal-Soor

Der symptomlose Befall des Digestionstraktes mit Candida ist häufig (65, 66, 151, 160, 291). Enteritiden wurden jedoch ebenfalls häufiger beschrieben (46, 58, 100, 127, 171, 182, 189, 221, 228). Berichte über hefeverursachte Ösophagitiden liegen auch vor (4, 68, 69, 221).

Es ist schwierig, bei einer Enteritis abzuklären, ob die gefundenen Hefepilze primär Ursache oder Begleiterreger eines Malabsorption-Syndroms oder einer bakteriellen Infektion (58) sind. Klinisch ist eine solche Unterscheidung nicht möglich. Die Dunkelziffer der hefebedingten Enteritiden und der hiermit verbundenen Aufzuchtstörungen ist daher besonders hoch.

Die wesentliche Bedeutung der Kontamination des Oro-gastrointestinal-Traktes liegt in der Funktion als Erregerreservoir für Organ- und generalisierte Mykosen.
Eine Persorption der Hefezellen durch die Darmwand wurde von VOLKHEIMER (1967) beschrieben. Die Möglichkeit, daß lebende Hefezellen die Darmwand passieren und in die Blutbahn gelangen, wurde von MEINEL (1966), WEBER (1966), DEICKE et al. (1968), KRAUSE et al. (1969), STONE et al. (1974) teils im Selbstversuch, teils tierexperimentell bestätigt.

6.1.4. Organ-Mykosen und Sepsis

Die Hefepneumonie stellt die häufigste Mykose parenchymatöser Organe dar. Der ätiologische Zusammenhang: Mund-Soor ⟶ Befall des Respirationstraktes, liegt nahe (45, 51, 124, 141, 310 u.a.) (Abb. 21).
Zahlreiche Berichte liegen über hefebedingte Meningitiden und Enzephalitiden vor (23, 56, 120, 122, 131, 233, 310 u.a.).

Es ist anzunehmen, daß die Kenntnis des Krankheitsbildes und die Verbesserung der Diagnostik häufiger die Diagnose ermöglichen (Abb. 22).
Als weitere Organmykosen sind bekannt:
Pyelonephritiden (40, 56, 158 u.a.), Endokarditiden (263, 297), Arthritiden und Osteomyelitiden (3, 56, 122, 137).
Candida-Granulome der Haut sind nach LANGE et al. (1967) primär bei Kindern von Bedeutung.

Ein größerer Einbruch von Hefen in die Blutbahn führt zur oft tödlichen Pilzsepsis. Dieses Bild ist besonders schwer zu diagnostizieren, da die klinischen Erscheinungen unspezifisch verlaufen und der Erregernachweis im Blut meist nicht gelingt (224, 260). Nach tierexperimentellen Untersuchungen von STONE et al. (1974) werden die Keime im parenchymatösen bzw. peripheren Gewebefilter aufgefangen. Bedingt durch die unspezifischen klinischen Symptome und die Schwierigkeit des Nachweises im Blut, lassen sich nur anhand patho-histologischer Berichte Hinweise über die Häufigkeit von Organmykosen und Pilzseptikämien gewinnen.
Dabei muß in Betracht gezogen werden, daß sich die Erreger der üblichen histologischen Diagnostik leicht entziehen können (7, 8, 274), da Abszeß- und Granulombildung ein unspezifisches Bild bieten (8), die Pilzelemente sich bei der üblichen Haemalaun-Eosin-Färbung nur schlecht vom übrigen Gewebe abheben (8) und vor allem in Abszessen und Granulomen ihre sonstige Anfärbbarkeit (Gram, Methylenblau, PAS, zuletzt GROCOTT, s. Anhang) verlieren (7, 274).
Im Säuglingsalter mißt KRYLOW (1961) aufgrund einer ausgedehnten pathohistologischen Erfahrung in 40 % der Candidose-Fälle der Pilzinfektion eine Bedeutung für den Eintritt des Todes bei (Zit.n. 6).

De GAVALLER (1952) fand bei 470 Sektionen von Neugeborenen, die am 1. und 2. Lebenstag gestorben waren, in keinem Fall eine hefebedingte Erkrankung bzw. Todesursache. Bei 288 Sektionen von Säuglingen, die nach dem 3. Tag verstarben, jedoch in 25 % Candidosen, die bei 3,4 % die Haupttodesursache darstellten.

URDANETA et al. (1961) berichteten über 0,08 % generalisierte Candidosen bei 9.000 pädopathologischen Sektionen. LINHARTOVA und CHUNG (1963) fanden bei 1.000 Neugeborenen-Sektionen in 1,05 % eine bronchopulmonale Candidose. ZIEGLER und VEITH (1967) wiesen bei 792 Sektionen nach dem 5. Lebenstag in 0,8 % Pilzerkrankungen als primäre Todesursache nach. KÖNIG (1971) fand bei 38 pädopathologischen Sektionen in 6 Fällen als primäre Todesursache eine Pilzpneumonie, LAROCHE (1957) in 3 von 11 Fällen mit tödlicher Bronchopneumonie.

6.2. Die Häufigkeit von Soor-Erkrankungen

Exakte Angaben über die Häufigkeit, in der eine Hefekontamination zur Erkrankung führt, sind ebenso wie Erkrankungsziffern nur schwer zu erhalten; die Gründe hierfür sind vielschichtig:
In Neugeborenen-Pflegeabteilungen kann man beobachten, daß beginnende und leichte Hefeerkrankungen übersehen werden. Erkannte und spezifisch therapierte Erkrankungen gelangen oft nicht zur diagnostischen Dokumentation. Dies läßt sich folgendermaßen erklären:
Die Soorerkrankung wird von den Schwestern in der Neugeborenen-Pflege oft als Bagatelle angesehen, zumal bis zur Entlassung der Kinder nur die leichteren Anfangsstadien auftreten. Auch entspricht es einem überlieferten Empfinden, den Neugeborenen-Soor mit pflegerischer Unsauberkeit gleichzusetzen. Somit ist verständlich, daß das vermeintlich unge-

fährliche Krankheitsbild - kausal mit eigener Unzulänglichkeit in Zusammenhang gebracht - oft unbewußt ignoriert wird. Ein weiterer wesentlicher Störfaktor bei der Beurteilung der Bedeutung der Hefekontamination ergibt sich aus dem Ablauf der medizinischen Versorgung der Kinder. Der Geburtshelfer und Neonatologe, der die Kontaminationsrate sub partu und nachfolgend feststellen kann, sieht die Kinder nur bis zum 6. bis 8. Lebenstag. Nach der Entlassung sind sie der weiteren Beobachtung entzogen. Gleiches gilt für die Gruppe der Risikokinder, die sofort in die Intensiv-Pflegeabteilung verlegt werden. Der niedergelassene Pädiater, der die Kinder weiter betreut, wird viel stärker mit der Erkrankung in den ersten Lebenswochen konfrontiert.
Eine orientierende Umfrage bei 30 niedergelassenen Pädiatern im Raume Düsseldorf und Wuppertal, die zwischen November 197[illegible] und Februar 1977 durchgeführt wurde, ergab, daß ausnahmslos alle die Soor-Erkrankungen junger Säuglinge bis zur 4. Lebenswoche als "beachtenswertes Problem" ansehen. 21 Pädiater diagnostizieren das Erkrankungsbild vor allem in der 2. und 3. Lebenswoche. Die Hälfte der befragten Pädiater schätzt, daß durchschnittlich 15 % (5 % bis 40 %) der betreuten Kinder in diesem Lebensabschnitt einen Mundsoor und 20 % (5 % bis 50 %) einen Genitoanalsoor aufweisen.

Wir haben im folgenden untersucht, wie hoch das Erkrankungsrisiko der Säuglinge in den ersten drei Lebenswochen in Beziehung zur sub partu oder später erworbenen Hefekontaminati[illegible] war:

6.2.1. Material und Methode

Im ersten Quartal 1977 wurde ein Kollektiv von 214 Kindern untersucht, die in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf bzw. der Rheinischen Landesfrauenklinik Wuppertal geboren wurden. Bedingt durch die unterschiedlichen Geburtenzahlen in den beiden Kliniken ergab sich eine ungleiche Verteilung:

25 Kinder wurden in der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, 189 in der Landesfrauenklinik Wuppertal geboren. Wir untersuchten die Kinder am Ende der 1., 2. und 3. Lebenswoche.

1. Untersuchung: Am Tage vor der Entlassung der Kinder aus der Klinik, die üblicherweise am 8. Tag erfolgt, wurde ein Abstrich mit Watteträger aus den Bereichen Mundhöhle, Inguinalfalten und Anus entnommen.
2. Untersuchung: Am 14. Lebenstag erfolgte die gleiche Abstrichentnahme. Gleichzeitig wurden vom Untersucher durch Befragung der Mutter und klinische Untersuchung des Kindes alle Symptome registriert, die im Zusammenhang mit einer oberflächlichen Hefeinfektion auftreten können.
3. Untersuchung: Am 21. Lebenstag erfolgte die gleiche Untersuchung wie am 14. Lebenstag.

Das Abstrichmaterial wurde in üblicher Weise auf GRÜTZ-Platten ausgebreitet (Weiterverarbeitung vgl.3.1.). Die Untersuchungen 2 und 3 ließen sich nur durch Aufsuchen der Kinder zu Hause durchführen. Es waren über 500 Einzelhausbesuche erforderlich.

6.2.2. Ergebnisse

Der Verlauf der Hefekontamination

13 der 214 untersuchten Kinder hatten bei der Entlassung aus der Klinik eine Hefekontamination, die zumeist in allen drei Abstricharealen durch kulturelles Wachstum nachweisbar war. Im Laufe der 2. Lebenswoche kam es zu einer deutlichen Zunahme der Kontaminationsrate, die im Laufe der 3. Lebenswoche nur noch unwesentlich anstieg (Tab. 36).

Tabelle 36: Gesamtkontamination in den ersten Lebenswochen

	7. Tag n	7. Tag %	14. Tag n	14. Tag %	21. Tag n	21. Tag %
Hefebefall	13	6,1	30°	14,0	34°°	15,9
Kein Hefenachweis	201	93,9	184	86,0	180	84,1
Gesamtzahl n = 100 %	214					

° 2 Kinder
°° 3 Kinder
> wurden nach antimykotischer Behandlung negativ. Für die Übersicht wird vorausgesetzt, daß der Befall ohne Behandlung unverändert geblieben wäre.

Insgesamt blieb bei der ersten Untersuchung die Zahl hefekontaminierter Kinder mit 13 / 214 = 6,1 % deutlich hinter der erwarteten Zahl (ca. 13 %, vgl. Tab. 26 und 5.2.5.) zurück. Diese Beobachtung findet bei getrennter Betrachtung der Untersuchungskollektive von Düsseldorf (n = 25) und Wuppertal (n = 189) folgende Erklärung: Während die Kontaminationsrate im Düsseldorfer Kollektiv mit 3 / 25 = 12 % dem Erwartungswert in etwa entsprach, war die Rate im Wuppertaler Kollektiv mit 10 / 189 = 5,3 % auffallend niedrig. Dieser Befund kann darauf zurückgeführt werden, daß viele niedergelassene Gynäkologen in Wuppertal im Rahmen der Schwangerenvorsorge eine vaginale antimykotische Behandlung ante partum durchführen (vgl. 7.4.).

Das Erkrankungsrisiko hefebefallener Kinder

Die genauere Analyse der Hefekontamination und der Beziehung zwischen Hefekontamination und Erkrankung ergab folgendes:

Tabelle 37: Verlauf der Hefekontamination in den ersten Lebenswochen

7. Lebenstag Hefebefund	n	14. Lebenstag Hefebefund	n	21. Lebenstag Hefebefund	n
+	13	+	11	+	10
				-	1•
		-	2•	+	0
				-	2•
-	201	+	17	+	11
				-	6
		-	184	+	10
				-	174

• Nach antimykotischer Therapie

1. Untersuchung

Bei keinem der 13 Kinder, die mit einer Hefekontamination aus der Klinik entlassen wurden, konnte ein spontanes Verschwinden der Erreger beobachtet werden. Die Beseitigung der Erreger wurde bei 3 Kindern durch eine frühzeitige antimykotische Behandlung (ab 8. Lebenstag) erreicht. Alle 13 hefekontaminierten Kinder erkrankten an einem klinisch manifesten Soor, 3 bis zur Entlassung, 10 in der 2. Lebenswoche.
Das Erkrankungsrisiko für Kinder, die ihre Hefekontamination sub partu bzw. in der 1. Lebenswoche erwarben, betrug 13/13.

2. Untersuchung

Von den 201 Kindern, die bei der ersten Untersuchung negativ waren, wiesen bei der 2. Untersuchung 17 eine Hefekontamination auf. Bei 8 Kindern wurden nur Einzelkeime von der Haut und vom Genitoanalbereich nachgewiesen, die bei 6 Kindern spontan bis zur 3. Untersuchung verschwanden. Von den restlichen 11 Kindern erkrankten an einem klinisch erkennbaren Soor 7 bis zum Ende der 3. Lebenswoche.
Das Erkrankungsrisiko bis zum Ende der 3. Lebenswoche war demnach für Kinder, bei denen unmittelbar nach Klinikentlassung erstmals eine Hefekontamination festgestellt wurde, deutlich geringer. Es betrug 7/17.

3. Untersuchung

In der 3. Lebenswoche fand sich bei 10 von 184 Kindern erstmals eine Hefekontamination, die in einem Großteil der Fälle wohl unbedeutend war : Bei 7 Kindern gingen nur 1 bis 3 Hefekolonien im Abstrich von der Haut an. Die Areale Mund und Genitoanalbereich blieben hefefrei. Die übrigen 3 Kinder, die einen stärkeren Keimbefall im Mund (n = 1) und Genitoanalbereich (n = 2) hatten, wiesen auch klinische Symptome auf.

Tabelle 38 : Symptome im Mundbereich in Abhängigkeit vom Hefenachweis (mehrfache Symptome sind möglich)

		unauffällig n	%	geringe Rötung n	%	starke Rötung n	%	Entzündung n	%	feste Beläge n	%	abwischbare Beläge n	%
14. Lebenstag	Mundhöhle Hefebefall n = 20	5	25,0	6	30,0	3	15,0	4	20,0	11	55,0	2	10,0
	Kein Hefenachweis n = 186	169	90,9	12	6,5	1	0,5	2	1,1	18	9,7	4	2,2
	Gesamt n = 206 °	X^2 = 25,0 FG 1 P < 0,001		X^2 = 25,0 FG 1 P < 0,001						X^2 = 20,9 FG 1 P < 0,001			
21. Lebenstag	Mundhöhle Hefeball n = 16	3	18,8	2	12,5	6	37,5	-	-	12	75,0	1	6,3
	Kein Hefenachweis n = 183	169	92,4	3	1,6	1	0,6	-	-	10	5,5	9	1,9
	Gesamt n = 199 °°	X^2 = 25,0 FG 1 P < 0,001								X^2 = 25,0 FG 1 P < 0,001			

° 8 bzw. °° 15 Kinder zeigten nur einen Haut- u./o. Analbefall, sie wurden nicht berücksichtigt.

Tabelle 39: Trinkverhalten der Kinder in Abhängigkeit vom oralen Hefenachweis

		TRINKVERHALTEN					
		unauffällig		schlecht		schreit nach Trinkbeginn	
		n	%	n	%	n	%
14. Lebenstag	Hefebefall n = 20	15	75,0	5	25,0	2	10,0
	Kein Hefenachweis n = 186	165	88,7	21	11,3	5	2,7
	Gesamt n = 206 °						
21. Lebenstag	Hefebefall n = 16	7	43,8	9	56,3	4	25,0
	Kein Hefenachweis n = 183	169	92,4	14	7,7	1	0,6
	Gesamt n = 199 °°						

° 8 bzw. °° 15 Kinder zeigten nur einen Haut- und/oder Analbefall, sie wurden nicht berücksichtigt.

Die Abhängigkeit der Soor-Symptomatik vom Hefebefall

Da sowohl die Symptome eines Mundsoors wie die eines Genito-anal- bzw. Hautsoors vor allem im weniger ausgeprägten Erkrankungsstadium recht unspezifisch sind, wurden Korrelationen zwischen einzelnen Symptomen und dem Hefebefall hergestellt:

Bei Gegenüberstellung der im Mundbereich hefebefallenen und hefefreien Kinder zeigte sich zu beiden Untersuchungsterminen eine hohe Abhängigkeit der Gesamtsymptomatik vom Hefebefund (Tab. 38). ($X^2 = 25,0$; $P < 0,001$)
Bei Betrachtung der Einzelsymptomatik war eine ebenfalls hohe Assoziation zwischen Belägen und Hefebefall zu verzeichnen.
(2. Untersuchung: $X^2 = 20,9$; $P < 0,001$)
(3. Untersuchung: $X^2 = 25,0$; $P < 0,001$)
Die entzündliche Symptomatik war allgemein bei hefebefallenen Kindern signifikant höher.
(2. Untersuchung: $X^2 = 25,0$; $P < 0,001$)

Auch Trinkstörungen wurden bei Hefebefall der Mundhöhle deutlich häufiger registriert (Tab. 39). Die Unterschiede wurden hier wegen der kleinen Fallzahl in den hefebefallenen Gruppen mit dem FISHER-YATES-Test geprüft. Danach war "schlechtes Trinkverhalten" am 14. Lebenstag nicht signifikant ($P \geq 0,087$), am 21. Lebenstag, wohl als Ausdruck der verstärkten Entzündungssymptomatik, jedoch hochsignifikant ($P < 0,001$) abhängig vom Hefebefall.
Das Schreien eines Kindes nach Trinkbeginn darf als Ausdruck einer Schmerzempfindung im Mundbereich gewertet werden. Die Beobachtung eines solchen Verhaltens wurde von den Müttern bei hefebefallenen Kindern häufiger angegeben. Eine Signifikanzberechnung ist aufgrund der geringen Gesamtfallzahl nicht möglich.

Tabelle 40: Symptome im Genitoanalbereich in Abhängigkeit vom Hefenachweis im Digestionstrakt und auf der Haut (mehrfache Symptome sind möglich)

		unauffällig n	%	geringe Rötung n	%	starke Rötung n	%	Papeln Pusteln n	%	Haut-mazerationen n	%	"Randsäume" n	%
14. Lebenstag	Hefebefall n = 28	8	28,6	14	50,0	6	21,4	6	21,4	4	14,3	-	-
	Kein Hefebefall n = 186	76	40,9	85	45,7	22	11,8	28	15,1	1	0,5	1	0,5
	Gesamt n = 214												
21. Lebenstag	Hefebefall n = 31	4	12,9	11	35,5	16	51,6	19	61,3	4	12,9	1	3,2
	Kein Hefebefall n = 183	69	37,7	80	43,7	20	10,9	42	23,0	2	1,1	-	-
	Gesamt n = 214	X^2 = 12,6 FG 1 P < 0,001		X^2 = 4,8 FG 1 P > 0,05		X^2 = 24,99 FG 1 P < 0,001		X^2 = 6,9 FG 1 P < 0,01					

Im Genitoanalbereich wurden die weitgehend unspezifischen Entzündungssymptome bei hefebefallenen Kindern häufiger registriert (Tab. 40). Dies ließ sich bei der 2. Untersuchung durch die Signifikanzberechnung jedoch nicht sichern. Bei der 3. Untersuchung war die Gesamtsymptomatik hochsignifikant abhängig vom Hefebefall ($X^2 = 12,6$; $P < 0,001$).
Auch der Befund "starke Rötung" zeigte eine hochsignifikante Assoziation zum Hefebefall ($X^2 = 24,99$; $P < 0,001$).
"Papeln und Pusteln" fanden sich signifikant häufiger ($X^2 = 6,9$; $P < 0,01$) und "geringe Rötung" schwach signifikant ($X^2 = 4,8$; $P < 0,1$) häufiger bei hefebefallenen Kindern.

6.2.3. Diskussion der Ergebnisse

Nach unseren Befunden persistierte die am Ende der 1. Lebenswoche nachgewiesene Hefekontamination in allen Fällen. Gleiche Beobachtungen machte MALICKE (1963) bei Verlaufskontrollen bis zur 7. Woche.
Alle Kinder, bei denen am Ende der 1. Lebenswoche eine Hefekontamination nachgewiesen wurde, erkrankten an einem klinisch manifesten Soor bis zum Ende der 2. Lebenswoche. Dieser Befund entspricht der Ansicht von DROUHET (1965) und KOZINN et al. (1958), nach der Candida albicans für den jungen Säugling eine wesentliche pathogene Bedeutung zukommt.
Unsere Befunde lassen sich weitgehend mit den Ergebnissen von BLASCHKE-HELLMESSEN (1968) vergleichen. Nach ihren Untersuchungen zeigten von 22 hefebefallenen Neugeborenen 81,5 % erste Soorsymptome bereits am 4. Lebenstag. In einer anderen Untersuchung berichtet BLASCHKE-HELLMESSEN (1969), daß 80,4 % der Frühgeborenen mit einer Hefekontamination auch erkrankt waren.
Nach HOLTDORFF et al. (1970) betrug die Erkrankungsrate der Neugeborenen, die unter der Geburt hefekontaminiert worden waren, bis zum 5. Lebenstag 45,8 %. LACHENICHT et al. (1967) gaben an, daß 52 % der post partum hefebefallenen Neonaten in den ersten 2 Lebenswochen einen Soor entwickelten.

Die Erkrankungsrate an klinischem Soor, bezogen auf die Gesamtzahl der Neugeborenen, betrug in unserem Untersuchungskollektiv:

am	7.	Lebenstag	1,4 %,
am	14.	Lebenstag	6,1 %,
am	21.	Lebenstag	10,7 %.

LUDLAM und HENDERSON (1942) fanden am 10. Lebenstag eine Erkrankungsrate von 7,2 % bzw. 6,4 % in 2 verschiedenen Kollektiven.
Besonders gute Vergleichsmöglichkeiten bietet eine neuere Untersuchung von SCHWARZE et al. (1976) (Tab. 41), zumal die Autoren zum Hefenachweis Anreicherungsmedien benutzten (vgl. S. 22). Die Autoren führten Verlaufsuntersuchungen bei 225 Kindern vom 1. Lebenstag bis (teilweise) zum 70. Lebenstag durch. Die Tabelle 41 zeigt eine Gegenüberstellung mit unseren Untersuchungen, wobei Hefebefall und Soorerkrankungen jeweils auf die Gesamtzahl der untersuchten Kinder bezogen sind.

Mit Ausnahme der niedrigen Rate zum Zeitpunkt der Entlassungsuntersuchung in unserem Kollektiv (1977) (Erläuterungen s. S.116) sind die Befunde gleichlautend. Es zeigt sich, daß über die Hälfte der Kinder, bei denen in den ersten Lebenswochen ein Hefebefall nachgewiesen wird, klinisch erkranken. Hervorzuheben sind die übereinstimmenden Befunde, daß am 5./6. Lebenstag ca. 13 % aller Neugeborenen hefekontaminiert waren und daß in der 2. bis 3. Lebenswoche ca. 10 % aller Neugeborenen an einem klinisch erkennbaren Soor erkrankt waren. Diese Rate wird auch von anderen Autoren angegeben (18, 103, 134, 156, 157 u.a.). Eine nach der ersten Lebenswoche neu erworbene Hefekontamination scheint in weit geringerem Maße zur klinischen Erkrankung zu führen als die sub partu bzw. unmittelbar post partum erworbene Kontamination (17, 48, 151 u.a.).

Tabelle 41: Hefebefall und Soorerkrankung in den ersten Lebenstagen

	SCHWARZE et al.• (1976)		SCHNELL•• (1973)	
	Hefe-befall	Soorer-krankg.	Hefe-befall	Soorer-krankg.
Sub partu			19,4	
1. Tag	11,5	0		
3. Tag			8,6	
5. Tag			12,6	
6. Tag	13,0	3,0		
			SCHNELL et al.••• (1977)	
7. Tag			6,1	1,4
14. Tag	16,0	11,5	14,0	6,1
21. Tag			15,9	10,7
28. Tag	20,0	13,0		
49. Tag	17,0	9,5		
70. Tag	11,0	4,5		

• Gesamtkollektiv: n = 225 = 100 %
•• Gesamtkollektiv: n = 607 = 100 %
••• Gesamtkollektiv: n = 214 = 100 %

Die Analyse der Beziehung zwischen Soor-Symptomatik und Hefe-Kontamination ergab, daß die klinischen Einzelsymptome nicht spezifisch sind.
Erst das Zusammentreffen mehrerer Symptome läßt auf das Vorliegen einer Hefeinfektion sowohl im Mund- wie im Genitoanalbereich schließen.

Im Mundbereich dürfen als besondere Hinweissymptome die festhaftenden Beläge in Verbindung mit entzündlicher Reaktion und/oder schlechtem Trinken angesehen werden. Im Genitoanalbereich sind wesentliche Hinweissymptome: starke entzündliche Rötung und Papel- bzw. Pustelbildung. Bei entsprechender Symptomatik sichert erst der zusätzliche Erregernachweis die Diagnose.

6.2.4. Zusammenfassung

Bei Neugeborenen, die am Ende der ersten Lebenswoche eine Hefekontamination aufweisen, muß mit einem Persistieren der Kontamination in den folgenden Lebenswochen gerechnet werden. Dabei ist eine hohe Erkrankungsrate zu erwarten. Bei unserer Untersuchung erkrankten alle Kinder an einem klinisch nachweisbaren Soor.

Eine nach der ersten Lebenswoche erworbene Hefekontamination verschwindet häufig spontan. Das Erkrankungsrisiko der Kinder ist geringer.

Die klinischen Einzelsymptome einer Hefeerkrankung im Mund-, Haut- und Genitoanalbereich sind unspezifisch. Auch schwerere Erkrankungsstadien lassen sich nur durch den Erregernachweis diagnostisch sichern.

Bezogen auf alle Neugeborenen, ist bei ca. 10 % der Kinder in der 2. bis 3. Lebenswoche eine Soorerkrankung nachweisbar.

7. UNTERSUCHUNGEN ZUR VERMINDERUNG DER HEFEINFEKTION DES NEUGEBORENEN

Das therapeutische Vorgehen bei Mykosen im geburtshilflichen Bereich ist nicht einheitlich.
Im Vordergrund steht die Eliminierung der Hefepilze aus der Vagina der Mutter vor der Geburt, die bereits von HAUSSMANN (1870) und B. EPSTEIN (1924) empfohlen wurde. In den vergangenen Jahren ist diese Forderung vielfach erneuert worden (46, 67, 83, 93, 103, 124, 133, 134, 139, 157, 172, 216, 226, 227).

7.1. Die orale postpartale Mykose-Therapie bei Neugeborenen

Die Entwicklung des ersten antibiotischen Antimykotikums Nystatin (New Yersey STATe INstitute), ein Kulturfiltrat von Streptomyces noursei (89), schuf erstmals die Voraussetzung einer gezielten Lokaltherapie. Die Substanz wirkt nur lokal, nach oraler Gabe erfolgt nur unwesentliche Resorption. Die Wirkung ist überwiegend fungistatisch (MHK für Candida albicans: 1-3-5 mcg/ml). Fungizidie kann bei Erhöhung der MHK um das 2- bis 4-fache bei pH-Werten < 7 erreicht werden. Die Substanz ist gut verträglich, allergische Reaktionen sind selten (190). Somit ist Nystatin zur gezielten Behandlung der oro-intestinal-analen Hefebesiedelung gut geeignet.

Erste Berichte erfolgreicher präventiver Anwendung stammen von HARRIS et al. (1958 und 1960). Untersucht wurden 4.243 Neugeborene. Bei einmaliger Gabe von 100.000 IE Nystatin am 3. Lebenstag sank die Häufigkeit des Mundsoors von 4 % einer Kontrollgruppe auf 0,4 % in der Behandlungsgruppe. Tägliche Applikationen von 100.000 IE ergaben ebenso wie eine zweimalige Gabe am 2. und 5. Tag, daß bei diesen Kindern in keinem Fall (750 + 1.000) in der Klinik ein Mundsoor auftrat. Entsprechende Ergebnisse bei Frühgeborenen be-

schrieben REYES et al. (1961). Im deutschsprachigen Schrifttum wird ausführlich über eine erfolgreiche Prophylaxe mit Nystatin seit 1967 berichtet (5, 21, 103, 133, 134, 157, 216, 264 u.v.a.).

7.2. Die vaginale antepartale Anwendung von Antimykotika

Der Erfolg der peroralen Hefe-Therapie beim Neugeborenen wird unterschiedlich beurteilt. Das Ziel ist die Beseitigung einer bereits erfolgten Kontamination.
Nach unseren Befunden darf in Übereinstimmung mit anderen Autoren die mütterliche Vagina als eine wesentliche Quelle der neonatalen Hefekontamination angesehen werden. Die Ausschaltung dieser Kontaminationsmöglichkeit müßte entsprechend zu einer wesentlichen Senkung der neonatalen Kontaminationsrate führen.
Maßgeblicher Hinderungsgrund für die Durchführung vaginaltherapeutischer Maßnahmen war lange Zeit das Fehlen potenter Antimykotika. Auch Nystatin erfüllte hier nicht alle Anforderungen. Erst die Entwicklung mehrerer gegenüber Hefen hochwirksamer topischer Antimykotika in den letzten Jahren (Amphotericin-B (1955), Natamycin (1955), Clotrimazol (1969), Miconazol (1969), Econazol (1970)) schuf die Voraussetzung einer wirksamen Lokaltherapie.

Zur vaginalen antepartalen Behandlung bieten sich zwei Möglichkeiten an:

1. die vaginale antepartale Behandlung in der Klinik unmittelbar vor der Geburt,

2. die vaginale antepartale Behandlung in den letzten Wochen ante partum.

7.3. Versuch einer vaginalen antepartalen Behandlung in der Klinik

7.3.1. Material und Methode

Eine intraklinische Behandlung, d.h., die vaginale antimykotische Behandlung nach Aufnahme der Mutter in die Klinik, wurde bei 880 Mutter-Kind-Paaren (Kollektiv II, vgl. S. 54) geprüft.
Jede Gravide, die mit Wehen zur Aufnahme kam, erhielt im Zuge der ersten vaginalen Untersuchung nach Entnahme des Pilzabstriches ein Antimykotikum intravaginal appliziert.
Auch bei vor- bzw. frühzeitigem Blasensprung wurde keine Ausnahme gemacht. Die antimykotische Medikation wurde gegebenenfalls alle 12 Stunden bis zum Partus wiederholt. Um eine sichere Applikation zu gewährleisten, führten die Hebammen bzw. die Stationsschwestern die Vaginaltabletten ein. Der Untersuchungsgang erfolgte im übrigen wie unter 5.2.1.

7.3.2. Wahl des Antimykotikums

Als Antimykotikum kam Clotrimazol° in Vaginaltablettenform mit 100 mg Wirksubstanz zur Anwendung. Das Präparat besitzt eine hohe antimyzetische und antimykotische Wirksamkeit (27, 102, 106, 201, 202, 298 u.a.). Die MIC beträgt gegenüber Candida-Arten $<0{,}1$ - 1 - 2 (- 4) mcg/ml, gegenüber Torulopsis glabrata 1 - 4 (- 8) mcg/ml (190). Die Entwicklung einer Sekundärresistenz von Hefen unter Clotrimazol konnte experimentell und klinisch bis heute nicht nachgewiesen werden (202 u.a.). Unverträglichkeitsreaktionen traten bei über 2.000 Anwendungen nur bei einer Patientin mit bekannter allgemeiner Chemo-Allergie auf (241).

° CANESTEN (R) (Hersteller: Bayer AG, Leverkusen)

Prüfungen mit C 14-markiertem Clotrimazol ergaben, daß die Resorption bei vaginaler Anwendung gering ist und vernachlässigt werden kann (185, 195). Eine Gefahr für den Fetus ist nicht gegeben (287).
Eine ungünstige Auswirkung auf die bakterielle Vaginalflora ist durch die Substanz nicht zu erwarten. Gegenüber Staphylokokken, Streptokokken und Bakteroides (MI $<$ 16 mcg/ml) und Corynebacterium vaginale (Syn. Haemophilus vaginalis, MIC $\leq$ 64 mcg/ml) entfaltet Clotrimazol eine antibakterielle Wirksamkeit. Für die meisten gramnegativen Bakterien liegen die Wirkkonzentrationen wesentlich höher. Dies gilt auch für Laktobazillen. Hier wurden die MIC mit 125 - $<$ 256 mcg/ml und die MCC mit $>$ 256 mcg/ml von SELWYN (1976) bestimmt (61 a, 202, 262).
Die klinische Erfahrung entspricht diesen Befunden: Wie andere Autoren (102, 135 u.a.) konnten wir nach der Behandlung von Hefe- und/oder Trichomonadenkolpitiden mit atypischer bakterieller Begleitflora in der Mehrzahl der Fälle eine rasche Restitutio der sogenannten DÖDERLEIN-Flora mikroskopisch beobachten.

Zusammenfassend sind also nach bisherigem Wissen durch vaginale Anwendung von Clotrimazol keine ungünstigen Sekundärwirkungen bei Mutter und Kind zu erwarten.

7.3.3. Ergebnisse

Bei den 880 Schwangeren (Kollektiv II), bei denen eine antimykotische Behandlung nach der Aufnahme in die Klinik durchgeführt wurde, fand sich vor Beginn der Behandlung eine vaginale Hefekontaminationsrate von 27,2 %. Diese unterschied sich in der Gesamtheit wie in der Verteilung der einzelnen Hefe-Spezies nicht von dem unbehandelten Kollektiv I (vgl. 5.2.3.1.). Die Auswirkung der Behandlung wird durch Vergleich der beiden Kollektive beurteilt.

Tabelle 42: Einfluß der intraklinischen Behandlung auf den Hefebefall der Neugeborenen von Müttern mit vaginaler Kontamination

Kollektiv	Mutter	n=100%	Kind Hefebefall p.partum %	3.Tag %	5.Tag %
I	Vaginaler Hefebefall	159*	67,9	23,9	27,2
	Gesamtzahl	603**	19,4		
II	Vaginaler Hefebefall	239	44,5	16,6	24,5
	Gesamtzahl	878***	13,8		

*1, **4, ***2 Kinder wurden nicht untersucht

Der Vergleich des Hefebefalls der Neugeborenen hefekontaminierter Mütter zeigte einen signifikanten Einfluß der Behandlung nach Klinikaufnahme auf den Hefebefall unmittelbar post partum. Die relative Häufigkeit des kindlichen Hefebefalles unmittelbar post partum sank von 0,68 auf 0,48.

Am 3. und 5. Lebenstag war die Senkung der kindlichen Kontaminationsrate statistisch nicht signifikant.

Tabelle 43: Einfluß der intraklinischen Behandlung in Abhängigkeit von der Einwirkdauer auf den Hefebefall der Neugeborenen von Müttern mit vaginaler Kontamination

Kollektiv	Einwirkdauer in Stunden	Mutter vaginal. Hefebef. n = 100%	Kind post partum %	Kind 3.Tag %	Kind 5.Tag %
I unbehandelt (n=607)		159*	67,9	23,8	27,2
II behandelt (n=880)	< 12	164		20,6	28,4
	> 12	75		7,9	15,8

* 1 Kind wurde nicht untersucht

In Tabelle 43 wurde die Abhängigkeit der Hefekontamination des Kindes in Beziehung zur Einwirkdauer des Antimykotikums dargestellt. Bei einer Einwirkdauer von über 12 Stunden zeichnet sich ein größerer Erfolg der antimykotischen Behandlung ab. Auf eine statistische Analyse wurde hier verzichtet, da die entstandenen Gruppierungen des Kollektivs II inhomogen waren.

Tabelle 44: Einfluß der intraklinischen Behandlung auf den vaginalen Hefebefall antepartal kontaminierter Frauen im Wochenbett

Kollektiv	Vaginaler Hefebefall ante partum n = 100 %	im Wochenbett n	%
I unbehandelt (n = 607)	160	19	11,9
II behandelt (n = 880)	237•	6	2,5

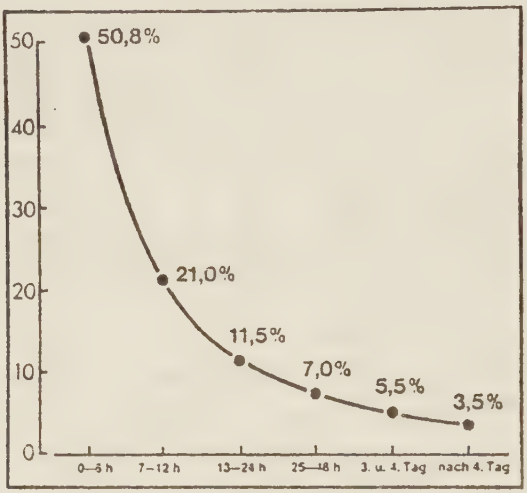
• 2 antepartal hefekontaminierte Frauen wurden bei der Entlassung nicht kontrolliert.

Der vaginale Hefebefall bei der Entlassung zeigte eine hochsignifikante Assoziation ($P < 0,001$) zur antepartalen Behandlung (Tab. 44). Die relative Häufigkeit, mit der eine Mutter mit vaginalem Hefebefall ante partum im Wochenbett kontaminiert bleibt, ist ohne Behandlung 0,12, mit Behandlung 0,025.

7.3.4. Diskussion der Ergebnisse

Die nach Klinikaufnahme vor der Geburt durchgeführte antimykotische Behandlung erbrachte zwar eine hochsignifikante Senkung der kindlichen Kontamination unmittelbar post partum und eine hochsignifikante Senkung der mütterlichen vaginalen Kontamination im Wochenbett, das eigentliche Ziel, die Senkung der kindlichen Kontamination in der ersten Lebenswoche, konnte nach der Untersuchung am 3. und 5. Lebenstag nicht erreicht werden. Die Ursache des Versagens hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß ca. 72 % der Frauen in den ersten 12 Stunden nach Klinikaufnahme bereits entbunden wurden (Abb. 23).

Abbildung 23: Latenzzeit zwischen Aufnahme der Patientin und Entbindung



Aufgrund der Pharmakokinetik und des Wirkungstyps der topischen Antimykotika ist innerhalb von 8 bis 12 Stunden nach Behandlungsbeginn keine wesentliche Wirkung zu erwarten (190, 202). Dies wird durch die Gegenüberstellung der Gruppen mit bis 12-stündiger und über 12-stündiger Behandlungsdauer bestätigt.

.3.5. Zusammenfassung

Der Versuch einer antepartalen Behandlung des vaginalen Hefebefalles nach Klinikaufnahme der Gebärenden verlief ineffektiv hinsichtlich des Untersuchungszieles, die Hefekontamination der Neugeborenen in der ersten Lebenswoche wesentlich zu senken. Die Ursache hierfür ist in der kurzen Verweildauer zwischen Aufnahme der Patientin und Partus zu sehen.

7.4. Versuch einer vaginalen Behandlung in den letzten Wochen ante partum

Die Methode der vaginalen Behandlung in den letzten Wochen ante partum wird als vorklinische Behandlung bezeichnet. Diese Methode ist an die geregelte Schwangerschaftsvorsorge, die Mitarbeitsbereitschaft der Graviden und des betreuenden Arztes gebunden.

7.4.1. Material und Methode

Die vorklinische vaginale Behandlung innerhalb der letzten vier Wochen vor dem errechneten Geburtstermin wurde bei 642 Graviden (Kollektiv III) durchgeführt.
Die Schwangere erhielt von ihrem betreuenden Arzt das Antimykotikum in Form von Vaginaltabletten und ein aufklärendes Merkblatt über Sinn, Vorteil und Gefahrlosigkeit der Behandlung. Das Antimykotikum war an 6 aufeinanderfolgenden Abenden von der Patientin mit dem Finger tief in die Vagina einzuführen. Hierbei ist eine Verletzung des Muttermundes und des unteren Eipolbereiches nicht möglich. Die Anwendung von Applikatoren wurde im Hinblick auf die Möglichkeit von Verletzungen vermieden.
Der Untersuchungsgang erfolgte im übrigen wie unter 5.2.1.

7.4.2. Ergebnisse

Bei 642 Graviden (Kollektiv III) wurde die vorklinische vaginale Behandlung durchgeführt.
Die Vergleichbarkeit des Kollektivs III mit den beiden vorher behandelten Kollektiven (Kollektiv I: ohne Behandlung, Kollektiv II: Behandlung nach Klinikaufnahme) unterliegt den gleichen gewissen Einschränkungen, die bereits besprochen wurden (vgl. 5.2.2.). Die Überprüfung einzelner Parameter ergab jedoch keine wesentlichen Abweichungen in den drei Kollektiven.

Die Auswirkungen der vorklinischen Behandlungen auf die vaginale Hefekontamination ante partum werden im Vergleich zu den Befunden im Untersuchungskollektiv I und II analysiert, die Auswirkungen auf den Hefebefall der Kinder im Vergleich zu den Befunden im Untersuchungskollektiv I.

Tabelle 45: Einfluß der vorklinischen Behandlung auf die vaginale Hefekontamination ante partum

Kollektiv		Vaginaler Hefebefall ante partum			
		Nein		Ja	
	n = 100 %	n	%	n	%
I u. II	1487	1088	73,2	399	26,8
III	642	586	91,3	56	8,7

Nach vorklinischer antimykotischer Vaginalbehandlung sank der nachgewiesene vaginale Hefebefall auf 8,7 %. Die Wirksamkeit dieser Behandlung auf die antepartale Hefekontamination ist hochsignifikant.

$X^2 = 99,4; \quad P < 0,001.$

Eine gesonderte Prüfung der Störgröße Nationalität zeigte keinen Einfluß auf die Wirksamkeit.

$X^2 = 0,47; \quad P > 0,05.$

Die Behandlung wurde entsprechend dem Ansatz zu unterschiedlichen Zeiten vor dem Partus durchgeführt. Die Tabelle 46 gibt die Verteilung wieder. Nach der statistischen Analyse ist der Zeitpunkt der vorklinischen Behandlung innerhalb von 4 Wochen vor der Geburt für die antepartal nachweisbare Kontaminationsrate ohne Bedeutung.

$X^2 = 0,66; \quad P > 0,05.$

Tabelle 46: Einfluß des Zeitpunktes der vorklinischen Behandlung auf die vaginale Hefekontamination ante partum

Zeit der Behandlung vor der Geburt bis zu	Zahl der Graviden n = 100%	Vaginaler Hefebefall, persistierend n	%
1 Woche	187	17	9,1
2 Wochen	164	14	8,5
3 Wochen	96	7	7,3
> 3 Wochen	162	15	9,3
Gesamt	609•	53	8,7

• Bei 33 Patientinnen war keine genaue Angabe über den Zeitpunkt der Behandlung und/oder die Zahl der applizierten Vaginaltabletten zu erhalten.

Nach dem Versuchsansatz sollte die Patientin die Behandlung mit 6 Vaginaltabletten Clotrimazol durchführen. In wenigen Fällen wurde aus unterschiedlichen Gründen die Medikation erweitert, in größerer Zahl wurde die Tablettenmenge verringert. Hier lag die Ursache in einem zu kurzen Abstand zwischen Beginn der Behandlung und der Geburt. 77 von 122 Graviden, die weniger als 6 Tabletten einführten, hatten die Behandlung innerhalb der letzten Woche vor dem Partus begonnen. Bei den restlichen 45 Patientinnen waren die Gründe unterschiedlich; am häufigsten konnte anamnestisch ein Hinweis auf Unzuverlässigkeit bzw. Vergeßlichkeit, bei Ausländerinnen Angst vor den vaginalen Manipulationen festgestellt werden.

Tabelle 47: Einfluß der applizierten Tablettenzahl bei vorklinischer Behandlung auf die vaginale Hefekontamination ante partum

Tablettenzahl	Zahl der Graviden n = 100%	Vaginaler Hefebefall, persistierend n	%
6	471	33	7,0
< 6	122	15	12,3
> 6	16	5	31,3
Gesamt	609°	53	8,7

° vgl. Tabelle 46

Die aus der Tabelle hervorgehende Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der Anzahl der eingeführten Vaginaltabletten ist statistisch nur gering zwischen mehr als 6 Tabletten und 6 Tabletten, dagegen signifikant zwischen 6 Tabletten und weniger als 6 Tabletten: $X^2 = 10,1$; $P < 0,01$.

Der mögliche Einfluß der vorklinischen Behandlung auf den analen Hefebefall ante partum wurde im Vergleich zu einem Teil der Frauen aus dem Untersuchungskollektiv II (vgl. S.65) geprüft. Da im Kollektiv II die Behandlung erst nach der Aufnahmeuntersuchung einsetzte, sind gleiche Voraussetzungen für den antepartalen Befund gegeben.
Es konnte eine Senkung des analen Hefebefalls ante partum (Tab. 48) von 19,0 auf 10,3 % festgestellt werden. Dieser Wert ist hochsignifikant: $X^2 = 14,14$; $P < 0,001$).
Post partum war kein Unterschied der analen Befallshäufigkeit, unabhängig vom antepartalen Befund, festzustellen.
$X^2 = 4,46$; $P > 0,05$

Tabelle 49: Einfluß der vorklinischen Prophylaxe auf den Hefebefall der Neugeborenen

Kollektiv	Mutter ante partum		Kind - Hefebefall post partum		3. Tag		5. Tag	
	Vaginal	n=100%	n	%	n	%	n	%
I (unbehandelt)	Negativ	440	9	2,1	16	3,6	27	6,1
	Positiv	156	108	69,2	35	22,4	48	30,8
°11 Kinder nicht untersucht	Gesamt	596 (607-11)°	117	19,6	51	8,6	75	12,6
III (behandelt)	Negativ	440	2	0,5	17	3,9	20	4,6
	Positiv	34	14	41,2	2	5,9	3	8,8
	Gesamt	474 °°	16	3,4	19	1,0	23	1,9

°° in 168 Fällen wurde die Behandlung vor der Geburt nicht regelrecht durchgeführt, bzw. das Kind nicht voll untersucht.

Tabelle 48: Einfluß der vorklinischen Behandlung auf den analen Hefebefall ante partum und im Wochenbett

Kollektiv	antepartaler Analbefall			postpartaler Analbefall			
		n	%	Nein		Ja	
II	Nein	417	81,0	395		22	
	Ja	98	19,0	84		14	
	Gesamt n=100%	515	100,0	479	93,0	36	7,0
III	Nein	399	89,7	370		29	
	Ja	46	10,3	32		14	
	Gesamt n=100%	445	100,0	402	90,3	43	9,7

Dieses Ergebnis läßt in Verbindung mit den Überlegungen zur wechselseitigen Beeinflussung von vaginalem und analem Hefebefall die Annahme zu, daß die anale Hefebesiedelung doch von der vaginalen mit beeinflußt werden kann (vgl. S. 63). Man muß allerdings berücksichtigen, daß es während der antimykotischen Vaginalbehandlung zum Übertritt des gelösten Medikamentes aus der Vagina über den Damm auf die Analregion kommen kann, sodaß diese Areale oberflächlich "mitbehandelt" werden.

Der nachgewiesene Hefebefall des Kindes war nach vorklinischer Behandlung hochsignifikant herabgesetzt (Tab. 49). In allen geprüften Bereichen waren die X^2-Werte hoch, die P-Werte $<0,001$. Die Analyse der Assoziation zwischen dem Pilzbe-

fall der Mutter ante partum und dem Pilzbefall des Kindes im Kollektiv III ergab keine Abhängigkeit des kindlichen Hefebefalls am 3. und 5. Lebenstag vom mütterlichen Vaginalbefund. Die Störgröße Parität hatte keinen signifikanten Einfluß.
(3. Lebenstag mit Störgröße Parität: $X^2 = 0,86$; $P > 0,05$)
(5. Lebenstag mit Störgröße Parität: $X^2 = 0,20$; $P > 0,05$)

Der mütterliche Vaginalbefund nach der vorklinischen Behandlung war ebenfalls von der Parität unabhängig.

7.4.3. Diskussion der Ergebnisse

Die Analyse der Ergebnisse der vorklinischen vaginalen Behandlung zeigt eine hochsignifikante Senkung des nachgewiesenen vaginalen wie kindlichen Hefebefalls. Bei der Wertung dieses Befundes ist zu berücksichtigen, daß auch in diesem Kollektiv zum Hefenachweis nur ein fester Nährboden verwandt wurde. Es muß in Betracht gezogen werden, daß Mütter wie Kinder, bei denen nur Einzelkeime persistierten, ev. nicht erfaßt wurden. Geht man von der Überlegung aus, daß Einzelkeime unter Graviditätsbedingungen in der Vagina rasch proliferieren (vgl. S. 47), so scheint diese Möglichkeit nicht von gravierender Bedeutung, zumal die ermittelte Senkung der vaginalen Befallsrate sich vom Zeitpunkt der Durchführung der Behandlung unabhängig erwies, soweit diese innerhalb der letzten vier Wochen vor dem Geburtstermin gewählt wurde. Letzteres ist auch für Überlegungen, zu welchem Zeitpunkt eine antepartale Behandlung durchgeführt werden sollte, von Bedeutung: Nach DOERING beträgt die Abweichung des tatsächlichen Geburtstermins vom errechneten für reifgeborene Kinder $\pm$ 12,7 Tage. In ca. 5 % der Geburten muß mit einem Partus praematurus gerechnet werden. Den Frühgeborenen sollte die Maßnahme jedoch in erster Linie zugute kommen, da sie besonders durch die Hefen gefährdet sind (vgl. 6.). Daher sollte der Termin der Behandlung möglichst früh liegen. Der Erfolg der Behandlung ist an eine

zeitgerechte Durchführung gebunden. Die Zahl der Medikationen sollte sich bei den verschiedenen Antimykotika nach den Vorschlägen der Hersteller zur Behandlung einer unkomplizierten Vaginalmykose richten. Eine Verminderung der Tablettenzahl bzw. eine Verkürzung der Behandlung schränkt den Erfolg ein, eine Erhöhung steigert ihn dagegen nicht.

Die nachgewiesene Kontaminationsrate der Neugeborenen war nach antepartaler Behandlung hochsignifikant vermindert. Dieses Ergebnis dürfte durch die weitgehende Beseitigung der Hefen aus der Vagina, bzw. auch durch eine Keimverminderung bei den Müttern, die nicht völlig zu sanieren waren, erzielt worden sein. Auch wenn keine völlige Sanierung erfolgt war, war die Hefekontamination der Kinder solcher Mütter am 3. und 5. Lebenstag nicht höher als die Kontamination der Kinder negativer Mütter. Auch dieses Ergebnis der vorklinischen Behandlung muß unter dem kritischen Aspekt gesehen werden, daß bei einigen Kindern aufgrund niedriger Keimzahl der Hefenachweis mit der gewählten Methode möglicherweise nicht erfolgte. Das Kontaminationsrisiko innerhalb des Neugeborenen-Pflegebereiches konnte während des Untersuchungszeitraumes nicht wesentlich gesenkt werden. Die Ursache ist möglicherweise darin zu suchen, daß nur ca. 20 % der zur Entbindung kommenden Frauen mit einer vorklinischen Behandlung zur Aufnahme kamen.

7.4.4. Zusammenfassung

Es wurde mit einer vorklinischen vaginalen Behandlung eine Senkung der nachgewiesenen mütterlichen vaginalen Hefekontamination von 26,8 % auf 8,7 %, d.h. um 67,6 %, erreicht. Entsprechend wurde die nachgewiesene Kontaminationsrate der Kinder am 5. Lebenstag von 12,6 % auf 4,9 % gesenkt.

8. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Im gynäkologisch-geburtshilflichen Bereich sind von den humanpathogenen Pilzen im wesentlichen nur Hefen von Bedeutung. Am häufigsten wird die Art Candida albicans, vor allem bei klinischer Erkrankung, nachgewiesen. Einzelne weitere Candida- und Torulopsis-Arten spielen eine geringere Rolle. Die Hefen besiedeln bevorzugt Schleimhäute, die Vagina und Feuchtfalten in unterschiedlicher Keimdichte.
Der mikroskopische Hefenachweis ist unzureichend. Nur der einwandfrei positive Befund darf gewertet werden. Ein ausreichender Hefenachweis ist nur mit kulturellen Methoden zu führen. Bezüglich des Nährmediums sind Hefen relativ anspruchslos; sie wachsen in allen Medien, die ausreichend Glukose oder Maltose und Pepton enthalten. Flüssigmedien erwiesen sich bei den vorgelegten Untersuchungen etwas empfindlicher im Nachweis einzelner Keime als Agarplatten. Flüssigmedien sollten daher vor allem zur Anwendung kommen, wenn der Nachweis von Einzelkeimen von Bedeutung ist, so zum Beispiel zur sicheren Beurteilung des Erfolges einer antimykotischen Therapie. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Flüssigmedien durch exogene Verunreinigung gelegentlich zu falsch positiven Befunden und durch bakterielle Überwucherung der Hefen zu falsch negativen Befunden führen können.
Die geprüften Agarplatten zeigten sich ebenfalls empfindlich. Sie sind für den klinischen Hefenachweis ausreichend und können zu epidemiologischen Untersuchungen herangezogen werden, wenn bei Hefebefall hohe Keimzahlen zu erwarten sind. Bei Kontamination mit Einzelkeimen ergeben sich Fehlermöglichkeiten in Abhängigkeit von der Menge des ausgestrichenen Untersuchungsmaterials. Abgesehen von den Vergleichsuntersuchungen der verschiedenen Nährmedien wurden die vorliegenden Untersuchungen ausschließlich mit Agarplatten durchgeführt. Bei einem Teil der Ergebnisse muß daher di genannte Fehlermöglichkeit berücksichtigt werden. Hierauf wurde in der Diskussion jeweils hingewiesen.

Die turbidimetrischen Untersuchungen zeigten, daß das Hefewachstum durch den pH der Vagina nicht beeinflußt wird. Eine Proliferationssteigerung der Hefen konnte durch das Angebot von Glykogen unter Einwirkung von Laktobazillen erreicht werden. Es wird hieraus gefolgert, daß Änderungen des weiblichen Hormonhaushaltes, die zu einer Zunahme des Glykogens im Vaginalraum führen, auf diese Weise die Lebensbedingungen für Hefen verbessern. Verbesserte Lebensbedingungen fördern die Ansiedelung neuer Keime. Hierdurch erhöht sich die allgemeine Hefebefallsrate. Sie führen weiterhin zu einer Proliferationssteigerung und können über die Erhöhung der Gesamtkeimzahl zur entzündlichen Exazerbation einer symptomlosen Kontamination führen.

Die vaginale Kontaminationsrate durch Hefen beträgt bei Nichtgraviden mit verschiedenen Nachweismethoden ca. 10 %. Ihre Bedeutung liegt in der Möglichkeit, daß der einfache Befall bei Eintritt weiterer prädisponierender bzw. resistenzmindernder Faktoren in eine manifeste Erkrankung übergeht.

In der Gravidität ist die vaginale Hefebefallsrate mit verschiedenen Nachweismethoden auf ca. 30 % erhöht. Dies hat für die Gravide nur geringe Bedeutung. Akute Mykosen werden in der späten Gravidität nur selten beobachtet. Im Wochenbett geht der Hefebefall erheblich zurück. Die Bedeutung der antepartalen vaginalen Hefekontamination liegt in der Übertragungsmöglichkeit der Hefen auf das Neugeborene und der damit erhöhten Infektionsgefahr.
Für das Neugeborene ist eine Hefekontamination daher ein Risiko. Etwa 10 % aller Kinder erkranken bis zur 3. Lebenswoche an einem Mund-, Haut- und/oder Genitoanalsoor. Für Intensivpflegekinder besteht die Gefahr, daß eine Hefekontamination zur lebensbedrohenden Organmykose oder Sepsis wird. Daher sollten die Neugeborenen vor Hefekontaminationen weitmöglich geschützt werden.

Die vorliegenden Untersuchungen der Mütter und Neugeborenen, des Neugeborenen-Pflegepersonals und der Neugeborenen-Pflegebereiche lassen folgende Feststellungen zu:

1. Die neonatale Hefekontamination erfolgt überwiegend unter der Geburt durch die hefebesiedelte Scheide der Mutter.
2. Hefekontaminierte Neugeborene sind hefeinfektionsgefährdet, schleppen die Erreger in die Neugeborenen-Stationen ein und können das Pflegepersonal kontaminieren. Pflegepersonen können so auch zu Überträgern der Hefen auf weitere Kinder werden.
3. Eine zusätzliche Kontamination durch "Tröpfchenübertragung" aus der häufig hefebesiedelten Mundhöhle muß beim Pflegepersonal in Betracht gezogen werden.
4. In einer hygienisch einwandfrei geführten Neugeborenen-Station spielen andere Kontaminationsquellen (z. B. durch Geräte oder Mobiliar) eine untergeordnete Rolle.

Eine wesentliche Senkung der Kontaminationsrate des Neugeborenen ist durch die Behandlung der hefebefallenen Vagina der Mutter vor der Geburt zu erreichen. Da keine verläßlichen anamnestischen und klinischen Symptome auf das Vorliegen einer vaginalen Hefekontamination hinweisen und der mikroskopische Nachweis unzureichend ist, muß eine solche Kontamination kulturell nachgewiesen werden. Die Untersuchung kann zu jedem Zeitpunkt der Gravidität erfolgen. Die Durchführung ist im Hinblick auf die Rekontaminationsmöglichkeit jedoch im zweitletzten Graviditätsmonat zu empfehlen, damit eine zeitgerechte antimykotische Behandlung erfolgen kann. Bei den bereits 3 Wochen vor der Geburt behandelten Frauen konnten wir ein erneutes Ansteigen der Hefekontaminationsrate der Vagina in den folgenden Wochen bis zum Partus nicht beobachten.
Die Dauer der antimykotischen Therapie sollte, dem gewählten Antimykotikum angepaßt, den Behandlungsrichtlinien einer unkomplizierten Vaginalmykose entsprechen.

Wenn die Möglichkeit des kulturellen Erregernachweises nicht gegeben oder aus Zeitgründen wegen der bevorstehenden Geburt nicht mehr sinnvoll ist, erscheint eine antimykotische lokale Vaginalbehandlung ohne vorherigen Hefenachweis nur in den Fällen angeraten, in denen eine Risikoschwangerschaft mit Gefährdung des Kindes vorliegt. Dies sind drohende Frühgeburten, Diabetes mellitus und wachstumsretardierte Kinder sowie Fälle, die aus anderen Gründen risikogefährdet, möglicherweise in eine pädiatrische Intensivstation nach der Geburt verlegt werden müssen.
Im übrigen ist von einer antimykotischen Vaginalbehandlung ohne vorherigen Erregernachweis abzuraten, um einen unnötigen Eingriff in die mikrobiologische Ökologie der Vagina zu vermeiden.

Im Neugeborenen-Pflegebereich ist es wichtig, die Weiterverbreitung der Hefen zu unterbinden. Dies ist vor allem durch exakte Händedesinfektion vor jedem Berühren eines Säuglings möglich. Jeder unnötige Körperkontakt mit den Neugeborenen sollte unterbleiben. Die "Tröpfchenkontamination" aus der Mundhöhle läßt sich durch Vorsichtsmaßnahmen beim Husten und durch Vermeidung unnötigen Sprechens während der Pflege einschränken.
Die Pilzerkrankungen der Neugeborenen werden im allgemeinen in den Neugeborenen-Abteilungen der Entbindungsklinik nur selten beobachtet, da sie meist erst zwischen dem 7. und 14. Lebenstag, d.h. nach der Entlassung oder Verlegung der Kinder manifest werden. Das Neugeborenen-Pflegepersonal muß daher über die Notwendigkeit der genannten Maßnahmen unter Hinweis auf die Kontaminationsverhältnisse und die Erkrankungsmöglichkeiten durch Hefen ausreichend unterrichtet werden.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Die Problematik der Candida-Mykose in der Gynäkologie und Geburtshilfe liegt in der symptomlosen vaginalen Hefekontamination und dem ungeklärten pathophysiologischen Geschehen beim Übergang von der Kontamination zur Infektion.

In vitro Versuche zeigten, daß das Hefewachstum durch Erhöhung des Glukoseangebotes gesteigert wird. Glykogenzugabe führt nur bei gleichzeitiger Einwirkung von Laktobazillen zur Hefeproliferation. In der Vagina wird das Glykogen der Vaginalepithelien unter anderem durch die DÖDERLEIN'schen Bakterien zu Glukose und Maltose abgebaut. Die in vitro Untersuchungen sprechen dafür, daß hormonale Veränderungen, die zu einer Glykogenvermehrung im Vaginalepithel führen (z. B. Gravidität) über diesen Mechanismus die Wachstumsbedingungen für Hefen optimieren. pH-Verschiebungen im Vaginalmilieu haben keinen Einfluß auf die Hefeproliferation.

Die Bedeutung der Keimzahl für den Übergang der Kontamination in die manifeste Mykose ist bisher nicht geklärt. Daher muß die diagnostische Methode zum Hefenachweis auch geringe Keimzahlen sicher erfassen. Die mikroskopische Untersuchung ist unzureichend. Effektiv ist nur der kulturelle Nachweis. Für klinische Untersuchungen und für die Untersuchung von Personen, bei denen Voraussetzungen für das Vorliegen hoher Keimzahlen im Falle einer Kontamination bestehen, ist der kulturelle Nachweis auf kohlehydrat- und peptonhaltigen Agarplatten hinreichend sicher. Zum Nachweis einzelner Hefen sollten Flüssigmedien angewandt werden.

Die vaginale Kontaminationsrate mit Hefen beträgt im Durchschnitt bei nichtschwangeren gesunden Frauen 10 %. Nach vergleichbaren Literaturangaben ist sie in den vergangenen

20 Jahren annähernd gleich geblieben. Bei vaginaler Infektionssymptomatik kann der Hefenachweis auf über 30 % ansteigen. Bei Schwangeren beträgt die vaginale Kontamination mit Hefen in den letzten Wochen vor der Geburt ca.30 %. Diese Kontaminationsrate ist nach vergleichbaren Literaturangaben seit 40 Jahren annähernd gleich. Ca. 90 % der nachgewiesenen Hefen gehörten zur Spezies Candida albicans. Bei epidemiologischen Untersuchungen an 1.487 Schwangeren war die vaginale Hefekontamination unbeeinflußt von dem Alter der Schwangeren, der Nationalität und der Jahreszeit während der Untersuchung. Eine Erhöhung der Kontaminationsrate fand sich nur bei Vielgebärenden. Im Wochenbett fiel die Gesamtrate der vaginal nachgewiesenen Hefekontaminationen um 85,6 % ab.

Untersuchungen des unteren Eipoles ergaben keinen Hinweis dafür, daß das Chorion von den Hefen bei vaginalem Hefebefall besiedelt wird. Eine intraamniale Infektion mit Befall des Kindes ist selten; wir konnten einen Fall beobachten.

Bei einer Hefebesiedelung der Vagina der Mutter ante partum wurde direkt nach der Geburt in 68 % der Fälle eine Hefekontamination des Kindes festgestellt. Am 3. Lebenstag wurde nur noch bei 22,4 % der Kinder kontaminierter Mütter ein oraler, dermaler und/oder rektaler Hefebefall nachgewiesen, der bis zum 5. Lebenstag auf 30,8 % anstieg. Kinder hefenegativer Mütter zeigten dagegen direkt nach der Geburt in 2,0 %, am 3. Lebenstag in 3,6 % und am 5. in 6,1 % einen oralen, dermalen und/oder analen Hefebefall. Katamnestisch ergaben sich Hinweise darauf, daß die Hefeübertragung von bei der Geburt hefekontaminierten Kindern auf zunächst hefenegative Kinder im Laufe der ersten Lebenstage möglich ist.

Die Mamillen der Mutter besitzen beim Stillen primär keine Bedeutung als Keimquelle für das Neugeborene. Sie können jedoch nach Hefekontamination aus der kindlichen Mundhöhle zum Erregerreservoir und damit zur Quelle einer Rekontamination werden.

Im Bereich des Instrumentariums und Mobiliars der Neugeborenen-Abteilungen konnten keine Erregerherde nachgewiesen werden. Bei Untersuchungen des Pflegepersonals über 3-4 Monate ließ sich bei 36,7 % der Probanden ein ständiger Hefebefall der Mundhöhle nachweisen. Die Möglichkeit einer Hefeübertragung vom Personal auf die Neugeborenen ist daher anzunehmen. Das Pflegepersonal kann auch zum Überträger der an den Neugeborenen haftenden Keime werden. Dafür spricht die Beobachtung, daß bei vielen Pflegepersonen gelegentlich Hefen an den Händen nachgewiesen werden konnten.

Die Erkrankungsrate an einem Mund-, Genitoanal- und/oder Hautsoor bis zum Ende der 3. Lebenswoche beträgt ca. 10 % in Bezug auf die Gesamtzahl der Neugeborenen, wobei Mund- und Genitoanalsoor häufig gleichzeitig auftreten. Alle von uns untersuchten Kinder, die in der Perinatalperiode eine am 7. Lebenstag noch nachweisbare Hefekontamination erworben hatten, erkrankten. Erstmalig nachweisbare Hefekontaminationen nach dem 7. Lebenstag waren seltener und führten auch seltener zu einer Soorerkrankung.

Der Versuch einer antepartalen vaginalen Behandlung nach Klinikaufnahme war wegen der kurzen Verweildauer der meisten Gebärenden zwischen stationärer Aufnahme und Partus nicht erfolgreich, da die verabreichten Antimykotika keine ausreichende Wirkung entfalten konnten.
Durch eine 6-tägige vaginale Behandlung innerhalb der letzten 4 Wochen ante partum ließ sich die von uns nachweisbare vaginale Hefekontaminationsrate um nahezu 70 % senken. Eine

Hefekontamination fand sich nur noch bei 8,7 % der behandelten Schwangeren zum Zeitpunkt der Geburt. Bei den trotz Behandlung persistierend hefebefallenen Schwangeren war die Keimzahl offensichtlich reduziert. Der Hefebefall der Neugeborenen dieser Schwangeren entsprach am 3. und 5. Lebenstag dem der Neugeborenen hefenegativer Mütter.

In den letzten 4-6 Wochen ante partum sollten deshalb alle Schwangeren mykologisch untersucht und bei nachgewiesenem Hefebefall einer gezielten antimykotischen Vaginalbehandlung unterzogen werden.
Es ist wichtig, daß das Pflegepersonal über die Bedeutung der Hefekontamination für die Neugeborenen und auf die Möglichkeiten der Herkunft und Verbreitung von Hefen unterrichtet wird. Es muß darauf geachtet werden, daß in der Neugeborenen-Pflege vor Berühren eines Säuglings eine korrekte Händedesinfektion durchgeführt wird. Jeder unnötige Körperkontakt mit den Neugeborenen sollte vermieden werden. Es sollte weiterhin versucht werden, auch die Möglichkeit von Tröpfchenkontaminationen einzuschränken.

Bei Einsatz der genannten Maßnahmen ist eine erhebliche Reduzierung der Hefen in den Neugeborenen-Stationen und eine Senkung des Erkrankungsrisikos für Neugeborene zu erwarten.

10. LITERATURVERZEICHNIS

1 ACOCELLA, M.
BETTAZI, E.
Sulla frequenza dell' isolamento della candida nel bambino in condizioni normali e patologiche e in relazione a terapia antibiotiche.
Quad.Mal.infett.Parass. 9 (1957) 327-332

2 ADAIR, F.L.
HESSELTINE, H.C.
Histopathology and treatment of vaginitis.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 32 (1936) 1-21

3 ADLER, S.
RANDALL, J.
PLOTKIN, S.A.
Candidal osteomyelitis and arthritis in a neonate.
Amer.J.Dis.Child. 123 (1972) 595-596

4 ANGULO, A.
Über die unspezifische Oesophagitis bei Säuglingen und Kleinkindern.
Frankf. Z. Path. 65 (1954) 193-203

5 AZUBUIKE, J.Ch.
NIESEN, A.
Wirksamkeit der Soor-Prophylaxe bei Neugeborenen.
Z.Geburtsh.Perinat. 177 (1973) 446-448

6 BADER, G.
Die viszeralen Mykosen.
VEB Fischer, Jena (1965)

7 BADER, G.
Morphologie der Gewebsformen von viszeralen Mykosen.
Zbl. Bakt.I.Abt.Ref.235:1 (1973) 1-27

8 BRANDT, G.
Erkrankungen durch opportunistische Keime als Todesursache im Obduktionsgut.
Münch. med.Wschr. 118 (1976) 1453-1456

9 BAUM, F.H.
Latenter Soormikrobismus und Soorkrankheit bei Nichtschwangeren, Schwangeren und Neugeborenen.
Zschr. Geburtsh. 149 (1958) 339-346

10 BECK, S.
Über das Erythema mycoticum infantile.
Dermat. Studien 20, 494-505
Leopold Voss, Hamburg (1910)

11 BEDOYA, J.M. Consideraciones en torno a la candidasis genital femenina. Rev.esp.Obstetr.Ginec. 18 (1959) 70-75

12 BENIRSCHKE, K. RAPHAEL, S.I. Candida albicans of the amniotic sac. Amer.J.Obstetr.Gynec. 75 (1958) 200-202

13 BERG, Fr.Th. Über die Schwämmchen bei Kindern. Heyse, Bremen (1848)

14 BERGER, J. Die histochemische Reihenuntersuchung am Plattenepithel der Vagina und der Portio uteri bei menopausierten Frauen. Gynaecologia, Basel 144 (1957) 321-328

15 BERTRAND, G. WEBER, A.Ph. Zit.(1939) bei NEUMANN, G. und KABEN, U. (1971)

16 BLASCHKE-HELLMESSEN, R. Epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von Hefepilzen bei Kindern und deren Mütter. Mykosen 11 (1968) 611-616

17 BLASCHKE-HELLMESSEN, R. Zur gegenwärtigen Soorhäufigkeit bei Säuglingen und Kleinkindern. Mykosen 11 (1) (1968) 57-62

18 BLASCHKE-HELLMESSEN, R. Experimentelle Untersuchungen zur Epidemiologie der Hefepilzerkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern. Habilitationsschrift 1969 Med. Akademie "Carl Gustav Carus", Dresden

19 BLASCHKE-HELLMESSEN, R. Zum Vorkommen von Hefepilzen bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern und ihre pathogenetische Bedeutung als Soorerreger. Kinderärztl.Praxis 38 (1970) 219-229

20 BLASCHKE-HELLMESSEN, R. Experimentelle Untersuchungen zur Epidemiologie der Hefepilzerkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern. Mykosen 15 (1) (1972) 23-26

21 BLASCHKE-H., R.
HINKEL, G.K.
KINTZEL, H.-W.
Zum Problem des Candida-Hospitalismus bei Frühgeborenen.
Derm.Mschr. 159 (1973) 403-409

22 BLECKMANN, U.
Hefepilzbefall bei Schwangeren, Wöchnerinnen und Neugeborenen.
Diss. Med. Fak., Düsseldorf (1974)

23 BOROWSKI, J.
KAMINSKA, M.
MICHALSKA, E.
Monilial infection in hospitaliced children.
Ann.paediatr. (Basel) 200 (1963) 394-408

24 BORTOLOZZO, G.
Meningitis puerperale da Candida, trattata con successo mediante Amphotericin B.
Min. Ginec. 25 (1973) 614-616

25 BRAUN, O.N.
Spezielle Erkrankungen des Digestionstraktes.
In: BIERICH, J.R., GRÜTTNER, R., SCHÄFER, K.-H.
Physiologie und Pathologie der Neugeborenenperiode.
In: Handbuch der Kinderheilkunde
I/2 Hrsg. v. OPITZ, H. u. F. SCHMID
Springer, Berlin (1971) 220-221

26 BRET, J.
COUPE, Cl.
Vaginites et infection néo-natale. Etiologie des mycoses du nouveau-né.
Presse méd. 66 (1958) 937-938

27 BRET, J.
COUPE, Cl.
Epidemiologie de l'infection staphylococcique et mycosique du nouveau-né en maternité.
Rev.franç.Gynéc. 55 (1960) 255-270

28 BÜCHEL, K.H.
DRABER, W.
REGEL, E.
PLEMPEL, M.
Synthesen und Eigenschaften von Clotrimazol und anderen 1-triphenylmethylimidazolen.
Arzneimittelforschung 22 (1972) 1260-1267

29 CARLSON, S.
HUSMANN, K.H.
Über die pathogenetische Bedeutung und Ausbreitung der Hefen unter der Antibiotika-Therapie (Übersichtsreferat).
Zbl.Bakter.I.Ref. 160 (1956) 173-180

30 CARTER, B.
JONES, C.P.
ROSS, R.A.
THOMAS, W.L.
Vulvovaginalmycoses in pregnancy, with the relation of symptoms to genera and species of fungi.
Amer.J.Obstetr. 39 (1940) 213-226

31 CASELITZ, A.
Diskussionsbemerkung in:
HARTUNG, J. u. LUBACH, D.
Mykosen
Thieme, Stuttgart (1975)

32 CASSIE, R.
STEVENSON, A.
Screening for Gonorrhoea, Trichomoniasis, Moniliasis and Syphilis in pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 80 (1973) 48-51

33 CATTERALL, R.D.
Candida albicans and the contraceptive pill.
Lancet II (1966) 830-831

34 CATTERALL, R.D.
Influence of gestogenic contraceptive pills on vaginal candidosis.
Brit.J.vener.Dis. 47 (1971) 45-47

35 CH'IN, T.L.
LIM, K.T.
The yeast - like fungi found in the vagina of pregnant and non-pregnant women.
Chin.med.J. 50 (1936) 1211-1216

36 CLARK, D.H.
SOLOMONS, E.
An evaluation of routine culture examinations for Trichomonas vaginalis and Candida.
Amer.J. Obstetr. Gynec. 78 (1959) 1314-1319

37 CLAYTON, Y.M.
NOBLE, W.C.
Observations on the epidemiology of Candida albicans.
J.clin.Path. 19 (1966) 76-78

38 CSILLAG, A.
VINCE, I.
SIMON, G.
Occurrence of Candida albicans in the throatmucosus of healthy and diseased infants.
Ann. paediatr. (Basel) 190 (1958) 352-361

39 DAVIS, B.A.
Vaginal moniliasis in private practice. Obstetr.and Gynec. 34 (1969) 40-45

40 DAVIS, J.B.
WHITAKER, J.D.
DING, L.K.
KIEFER, J.H.
Disseminated, fatal, postpartum candidiasis with renal suppuration: case report.
J. of Urol. 75 (1956) 930-936

41 DAWKINS, S.M.
EDWARDS, J.M.B.
CLAYTON, Y.M.
Candida albicans in vaginal secretions.
In: RIDELL, R., STEWART, G.T.
Fungous Diseases and their Treatment.
Butterworth, London (1958) 94-99

42 DEICKE, P.
GEMEINHARDT, H.
Tierexperimentelle Untersuchungen am System des Ductus thoracicus zur Frage der enteralen Pilzaufnahme (Referat).
Mykosen 11 (1968) 826

43 DIDDENS, A.H.
LODDER, J.
Die Hefesammlung des "Centraalbureau voor Schimmelcultures".
II. Teil: Die anaskosporogenen Hefen
N.V.Noor-Hollandsche Uitgevers Maatschappij, Amsterdam (1942)

44 DIDDLE, A.W.
GARDNER, W.H.
WILLIAMSON, P.J.
O'CONNOR, K.A.
Oral contraceptive medications and vulvovaginal candidiasis.
Obstet. and Gynec. 34 (1969) 373-377

45 DLUHOS, M.
POSPISIL, L.
SCHEJBAL, V.
Hefenartige Mikroorganismen in den Lungen von Kindern.
Zbl.allg.Path. 103 (1962) 497-501

46 DOBIAS, B.
Moniliasis in pediatrics.
Am.J.Dis.Child. 94 (1957) 234-251

47 DOLEZAL, M.
BRYNIAK, C.
MARKOWSKA, K.E.
RADLO, M.
The incidence of mycoses and serological typing of Candida albicans species in Mothers at childbirth and in their children.
Przegl. Lek. 29 (1972) 732-736

48 DROUHET, E.
VIEU, M.
Biologie de infections à candida.
Sem.Hôp., Paris, 33 (1957) 793-828

49 EIMER, H.
Die Candida-Infektion der Scheide in der Schwangerschaft und bei hormoneller Kontrazeption.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 32 (1972) 221-224

50 ELIN, R.J.
WOLFF, S.M.
Effect of pH and iron concentration on growth of Candida albicans in human serum.
J.infect.Dis. 127 (1973) 705-708

51 EMANUEL, B.
LIEBERMANN, A.
GOLDIN, M.
SANSON, I.
Pulmonary candidiasis in the neonatal period.
J. Pediatr. 61 (1962) 44-52

52 EPSTEIN, A.
Über Soor bei Kindern.
Prager med. Wschr. 5 (1880) 43-87

53 EPSTEIN, B.
Studie zur Soorkrankheit.
Jahrb.Kinderheilk. 104 (1924) 128-182

54 ESSBACH, H.
Paidopathologie
Thieme, Leipzig (1961) 369-374

55 EYER, H.
Über die Biologie und Bakteriologie des Scheidensekretes.
Arch. Gynäk. 195 (1961) 11-20

56 FÄRBER, D.
WÜNDISCH, G.P.
Die Soor-Sepsis im Säuglings- und Kindesalter.
Pädiat.Prax, 15 (1975) 611-620

57 FARMER, K.
Vaginal candidosis in relation to neonatal infection.
N.Z.med.J. 65 (1966) 465-466

58 FIEHRING, C.
Verdachtsdiagnose Malabsorption verursacht durch mykotisch bedingte Diarrhoe.
Pädiat. u. Pädol. 9 (1974) 237-246

59 FLACH, W.
HAMANN, B.
GEMEINHARDT, H.
POCKRANDT, H.
RÜCKERT, E.
Ergebnisse prophylaktischer mykologischer Untersuchungen bei Schwangeren.
Zbl.Gynäk. 97 (1975) 1626-1631

60 FLAMM, H.
KOVAC, W.
KUNZ, Ch.
Experimentelle Pilzinfektion der weißen Maus während der Gravididität.
Zbl. Bakt.I.Abt.Orig. (1958) 449-457

61 FÖDISCH, H.J.
NIESEN, M.
LANG, N.
Candida-bedingtes Amnioninfektionssyndrom.
163. Sitzung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshülfe, Köln (1976)

62 FÖRSTER, D.
MELCHIOR, K.
PLEMPEL, M.
SCHNELL, J.D.
Canesten^{R}-Wirkung auf Haemophilus vaginalis (Corynebacterium vaginale)
Münch. med. Wschr. 118 (1976) 53-55

63 FRIEDRICH, E.
BLASCHKE-H, R.
Sproßpilze in den Räumen einer dermatologischen Klinik.
Mykosen 18 (1975) 97-105

64 GALINOVIC-WEISGLASS, M.
DROBNJAK, P.
The occurrence of yeasts in vagina.
Lijecn.Vjesn. 82 (1960) 961-968

65 de GAVALLÉR, B.
Contribución a la pathogénidad de las Monilias en recién nacidos a base de los hallazgos anatomo-patológicos.
Rev.sudamer.Morph. 10 (1952) 117-140

66 GEDEK, B.
Hefen als Krankheitserreger bei Tieren.
VEB Fischer, Jena (1968)

67 GEFFERTH, K.
Die Moniliasis
In: Handbuch der Kinderheilkunde, Bd.V, Hrsg. v. OPITZ, H. u. SCHMID, F.
Springer, Berlin (1963) 1125-1139

68 GEMEINHARDT, H.
DEICKE, P.
Zur Kenntnis der Ösophagusmykose (Oesophagitis candidosa) durch Candida albicans.
Dtsch.Ges.-Wesen 22 (1967) 1897-1906

69 GEMEINHARDT, H.
Zum Vorkommen von Soorpilzen auf Nahrungsdauersonden nach Entnahme aus dem oberen Intestinaltrakt von Kindern.
Pädiat.u.Grenzgeb. 10 (1971) 41-46

70 GEMEINHARDT, H. Die Epidemiologie der fakultativ-pathogenen Sproßpilze. Mykosen 16 (1973) 275-285

71 GEMEINHARDT, H. Vergleich der grobquantitativen Primärkultur mit der Anreicherungskultur bei mykologischen Vaginalabstrichuntersuchungen. Z.ges.Hyg. 17 (1971) 525-527

72 GILLESPIE, H.L. INMON, W.B. SLATER, V. Incidence of Candida in the vagina during pregnancy. Obstet. and Gynec. 16 (1960) 185-188

73 GÖRETZLEHNER, G. KABEN, U. NEUMANN, G. Der Einfluß von hormonalen Kontrazeptiva auf das Vorkommen von Vaginalmykosen. Zbl. Gynäk. 96 (1974) 688-693

74 GRAM, H.G. Antibiotika als Stickstoffquelle für Candida albicans. Zbl.Bakt.,I.Abt.Orig.,166 (1956) 199-205

75 GRIZZLE, J.E. STARMER, F. KOCH, G.G. Analysis of Categorical Data by Linear Models. Biometrics 25 (1969) 489-504

76 GROMZIG, H. SPLANEMANN, V. RIETH, H. Befunderhebungen über Hefebesiedelung bei gesunden Frauen. E.-Podenwaldt-Archiv 2 (5) (1975) 121-124

77 GRUBER, W. ZEIBEKIS, N. GOLOB, E. Über den Soorbefall der Scheide während der Schwangerschaft und unter Einnahme oraler Kontrazeptiva. Wien.med.Wschr. 120 (1970) 898-900

78 GRÜN, L. Persönl. Mitteilung (1976)

79 GRÜN, L. BEYN, J. Untersuchungen zur mykologischen Diagnostik [illegible] Desinfektionsmittel [illegible] Hygiene 10 (1964) [illegible]

80 GSCHWANDTNER, W.R.
ZELGER, J.
SEMENITZ, E.
WOHLFARTH, B.
Der Windelsoor
Mschr.Kinderheilk. 123 (1975) 172-177

81 HABEL, A.H.
SANDOR, G.S.
CONN, N.K.
Mc CRAE, W.M.
Premature Rupture of Membranes and Effects of Prophylactic Antibiotics.
Arch.Dis.Child. 47 (1972) 401-404

82 HABERMAN, S.
MENDEL, E.B.
HALL, D.K.
RAMSEY, L.
The incidence of Staphylococcus aureus and Candida albicans in pregnant women.
Obstetr.and Gynec. 20 (1962) 639-644

83 HALDE, C.
ARAGON, G.T.
The incidence of yeastlike organisms in the lower genital tract of pregnant Filipino women.
Amer.J.Obstetr. 72 (1956) 363-366

84 HARNACK, K.
RAUBE, D.
Zur Frage der Zusammengehörigkeit von seborrhoischem Ekzem der Säuglinge und der Erythrodermia desquamativa Leiner.
Pädiat.u.Grenzgeb. 3 (1964) 269-274

85 HARRIS, L.J.
PRITZKER, H.G.
LASKI, B.
EISEN, A.
STEINER, J.W.
SHACK, I.
The effect of nystatin (mycostatin) on neonatal candidiasis (thrush).
Canad.Med.Ass.J. 79 (1958) 891-896

86 HARRIS, L.J.
Further observations on a simple procedure to eliminate thrush from hospital nurseries.
Cand.Med.Ass.J. 80 (1960) 30-31

87 HARTUNG, J.
LUBACH, D.
Mykosen.
Systematik, Klinik, Therapie.
Thieme, Stuttgart (1975)

88 HAUSSMANN, D.
Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane des Menschen und einiger Tiere.
Hirschwald, Berlin (1870)

89 HAZEN, E.L.
BROWN, R.
Two Antifungal Agents Produced by a Soil Actinomycete.
Science 112 (1950) S.423

90 HAZEN, E.L.
BROWN, R.
Fungicidin. An Antibiotic Produced by a Soil Actinomycete.
Proc.Soc.Exper.Biol.u.Med. 76 (1951) 93-97

91 HEBER, W.
REINEL, D.
VOGEL, W.
Hefebefunde bei Reihenuntersuchungen an Soldaten der Bundeswehr.
Mykosen 18 (9) (1975) 397-406

92 HENGST, P.
BUDEK, J.
Untersuchungen zur Keim-Ascension durch Amnioskopie.
Zbl. Gynäk. 94 (1972) 842-848

93 HERPAY, Z.
Die Lungenmykose Neugeborener.
Mykosen 2 (1959) 97-101

94 HERRMANN, B.
WEUFFEN, W.
BRUNS, W.
Hefebefunde im Urin von Diabetikerinnen.
Dtsch.Ges.-Wesen 13 (1968) 152-156

95 HERRMANN, B.
PUSINELLI, W.
WEUFFEN, W.
Positive Hefebefunde im Urin bei Erkrankungen der ableitenden Harnwege.
Z.ges.Hyg. 10 (1964) 230-237

96 HESSELTINE, H.C.
Biologic and clinical import of vulvovaginal mycosis.
Amer.J.Obstet.Gynec. 34 (1937) 855-867

97 HESSELTINE, H.C.
CAMPBELL, L.K.
Diabetic or mycotic vulvovaginitis.
Amer.J.Obstet.Gynec. 35 (1938) 272-283

98 HESSELTINE, H.C.
Factors relating to mycotic and trichomonal infections.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 83 (1959) 245-252

99 HIE, Y.B.
Vulvovaginitis mycotica in de Zwangerschap.
Ned.T.Verlosk. 55 (1955) 23-30

100 HILDICK-SMITH, G.
Candidal enteritis.
Clin.Pediat. (Philad.) 3 (1964) 29-32

101 HILDICK-SMITH,G. BLANK, H. SARKANY, I.
Fungus Diseases and their Treatment. J.u.A.Churchill Ltd., London (1964)

102 HIRSCH, H.A. SZALMAY, G. DEDES, M.
Treatment of genital mycoses with Clotrimazole. VII Intern.Congress of Chemotherapy, Prag (1971)

103 HOLTDORFF, I. BLASCHKE-H., R. BÖTTGER, D.
Mykologische Untersuchungen zur Frage der Gefährdung des Neugeborenen durch die Hefepilzflora der Mutter. Zbl. Gynäk. 92 (1970) 137-149

104 HONTELA, S. POSPISIL, L.
Les facteurs prédisposants de la présence des candides dans la microflore vaginale. Scr.med. Fac. Med. Brunen. 38 (1965) 143-148

105 IBRAHIM, J.
Über eine Soormykose der Haut im frühen Kindesalter. Arch.Kinderh. 55 (1911) 91-101

106 IWATA, K. YAMAGUCHI, H. HIRATANI, T.
Mode of Action of Clotrimazole. Sabouraudia 11 (1973) 158-166

107 JACKSON, J.L.
The incidence of candida in obstetrical patients. History, incidence, diagnosis. Amer.J.Obstetr. 72 (1956) 648-651

108 JACKSON, J.L. SPAIN, W.T.
Comparative study of combined and sequential antiovulatory therapy on vaginal moniliasis. Amer.J.Obstetr.Gynec. 101 (1968) 1134-1135

109 JANN, R.
Soorinfektion des weiblichen Genitales. Geburtsh.u.Frauenheilk. 12 (1952) 931-938

110 JENNISON, R.F.
Candida Infections in a Maternity Hospital. In: WINNER, H.J., HURLEY, R. Candida Infections. Livingstone Ltd.Edinburgh (1966) 102-112

111 JENSEN, H.K.
HANSEN, P.A.
BLOM, J.
Incidence of candida albicans in women using oral contraceptives.
Acta obstet.gynec.scand. 49 (1970) 293-296

112 KABEN, U.
GÖRETZLEHNER, G.
NEUMANN, G.
Der Einfluß von Sexualsteroiden auf das Wachstum von Hefepilzen in vitro und in vivo.
5. Tagg. Ges.f.Med.Mykol.
Ref.: Mykosen 14 (1971) 456-457

113 KÄRCHER, K.H.
Zur Pathogenese und Klinik der Hefeerkrankungen.
Arch.f.Dermat. 197 (1953) 51-72

114 KÄRCHER, K.H.
Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenität und biologischen Wirkung der Candida albicans bei Mensch und Tier.
Arch.Klin.Exper.Dermat. 202 (1956) 424-448

115 KÄRCHER, K.H.
Die Candidamykose
In: Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten.
Hrsg. v. JADASSOHN, J.
Ergänzungswerk Bd. IV/4
Springer, Berlin (1963) 1-74

116 KALKOFF, K.W.
JANKE, D.
Mykosen der Haut.
In: Dermatologie und Venerologie
Hrsg. v. GOTTRON-SCHÖNFELD
Bd. II, Teil 2
Thieme, Stuttgart (1959) 991-1147

117 KAM, L.A.
GIACOIA, G.P.
Congenital Cutaneous Candidiasis.
Am.J.Dis.Child. 129 (1975) 1215-1218

118 KAWAMURA, T.
FUKADA, K.
SEKIDO, S.
Congenital Cutaneous Candidiasis (Japanese).
Jap.J.Clin-Derm. 25 (1971) S. 547
Englische Zusammenfassung

119 KEHRER, F.A.
Über den Soorpilz.
C. Winter, Heidelberg (1883)

120 KEUTH, U.
WILHELMI, J.
Keine Liquorwirksamkeit des Antimykoticums Bay B 5097 bei einem Fall von Candida-Meningitis.
Mschr.Kinderh. 118 (1970) 654-655

121 KIMMIG, J.
RIETH, H.
Mykosen und Trichomonaden.
Arch. Gynäk. 195 (1961) 31-43

122 KLEIN, J.D.
YAMAUCHI, T.
HORLICK, S.P.
Neonatal Candidiasis, meningitis and arthritis.
J. Pediatr. 81 (1972) S. 31

123 KÖNIG, R.
Die Stellung der Frau in der modernen Gesellschaft.
In: Gynäkologie und Geburtsh., Bd. I
Hrsg. v. KÄSER, O. u.a.
Thieme, Stuttgart, (1969) 1-47

124 KOENIG, U.D.
Tödliche bronchopulmonale Candidose bei Frühgeborenen.
Dtsch.med.Wschr. 96 (1971) 818-820

125 KOSTIC, T.
Significance of monilia albicans in the diseases of female urogenital apparatus.
Srpski Arch. celok.Lekarst. 81 (1953) 354-366

126 KOZINN, P.J.
TASCHDJIAN, C.L.
WIENER, H.
Incidence and pathogenesis of neonatal candidiasis.
Pediatrics 21 (1958) 421-429

127 KOZINN, P.J.
TASCHDJIAN, C.L.
Enteritic candidiasis.
Pediatrics 30 (1962) 71-85

128 KOZINN, P.J.
TASCHDJIAN, C.L.
Candida albicans - Saprophyte or Pathogen?
J.Amer.Med.An. 198 (1966) 170-172

129 KRAUSE, W.
MATHEIS, H.
WULF, K.
Experimentelle Fungiämie und Fungiurie durch orale Verabreichung großer Mengen von Candida albicans beim gesunden Menschen.
Arzneim:Forsch. (Drug.Res.) 19 (1969) 85-91

122a KLOSTERMANN,
Hautkrankheiten der Vulva.
In: Handbuch der speziellen pathol. Anatomie und Histologie. Bd. VII/4
Hrsg.: v. UEHLINGER,E.
Springer, Berlin (1972) S. 234

130 KU, H.H.
KULLBACK, S.
Interaction in Multidimensional Contingency Tables: an Information Theoretic Approach.
J.Res.Nat.Bureau Stand.-Math.Sc., Vol. 72 B (1968) 3-10

131 KÜHNER, U.
STRÖDER, J.
Die Candida-albicans-Meningitis im Säuglingsalter.
Mykosen 18 (1975) 81-85

132 KULLBACK, S.
KUPPERMAN, M.
KU, H.H.
Tests for Contingency Tables and Merkov Choises.
Technometrics, Vol. 4 (1962) 4-19

133 LACHENICHT, Ph.
SIEPE, E.M.
POTEL, J.
Die Bedeutung von Hefepilzinfektionen und -erkrankungen für Gynäkologie und Geburtshilfe.
Hefepilze in der Gynäkologie und Geburtshilfe.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 27 (1967) [illegible]

134 LACHENICHT, Ph.
POTEL, J.
Die mykologische Diagnose der Candidainfektion des weiblichen Genitales.
Med. Klin. 64 (1969) 206-[illegible]

135 LACHENICHT, Ph.
POTEL, J.
Untersuchungen zur lokalen Chemotherapie und zur Epidemiologie der weiblichen Genitalmykose.
I.Mitteilung: Chemotherapie
Arzneim.Forsch. 24, Nr.4 (1974) 525-529

136 LACHENICHT, Ph.
POTEL, J.
STINGL, J.
Nachweis von Sproßpilzen bei Genitalmykosen.
Med. Klin. 70 (1975) 27-30

137 LACHMANN, R.S.
YAMAUCHI, T.
KLEIN, J.
TORRANCE, C.
Neonatal Systemic Candidiasis and Arthritis.
Radiology 105 (1972) 631-632

138 LAPAN, B.
Is the 'pill' a cause of vaginal candidiasis ?
NY State J.Med. 70 (1970) 949-951

139 LARROCHE, J.C.
Candidose pulmonaire chez des prématurés. Discussion de leur origine fétale.
Sem.Hop.,Paris 33 (1957) 829-[illegible]

140 Le BLAYE, R. Les Vulvo-vaginites mycosiques. A monilia albicans. (Muguet vulvo-vaginal). Gynécol.et obstétr. 17 (1928) 40-51

141 LINHARTOVA, A. CHUNG, W. Bronchopulmonary moniliasis in the newborn. J.clin.Path. 16 (1963) 56-60

142 LISTON, W.G. CHRISHOLM, F.D. Glucosuria in pregnancy as a predisposing cause of vaginal thrush. Edinburgh med.J. 48 (1941) 433-451

143 LISTON, W.G. CRUICKSHANK, L.G. On Thrush, with Special Reference to Vaginal Thrush. Edinburgh med.J. NS IV,XLVII, Nr. 6 (1940) 369-390

144 LOCH, E.G. TENHAEFF, D. LOHMEYER, H. Die zytohormonale Diagnostik bei verschiedenen oralen Kontrazeptiva. Z.Geburtsh.Gynäk. 172 (1970) 261-266

145 LOCH, E.G. MEINHOF, W. KAISER, E. Pathogenese und Therapie chronisch-rezidivierender Candida-Kolpitiden. Dtsch.med.Wschr. 98 (1973) 1476-1478

146 LODDER, J. KREGER-van RIJ, N.J. The yeast. A taxonomic study. North Holland Publ.Comp., Amsterdam (1952)

147 LODDER, J. The Yeasts. North Holland Publ.Comp., Amsterdam u. London (1971)

148 LOEFFLER, W. Die Pilze In: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Hrsg. v. GRUMBACH, A., KIKUTH, W. Thieme, Stuttgart (1969) 368-379

149 LOEFFLER, W. EMMONS, C.W. Die Mykosen In: Die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger. Hrsg. v. GRUMBACH, A., KIKUTH, W. Thieme, Stuttgart (1969) 1731-1781

150 LOESCHKE, A.
BALLOWITZ, L.
Verhütung von Infektionen beim Neugeborenen und auf Neugeborenenabteilungen.
Mschr.Kinderheilk. 113 (1965) 409-413

151 LUDLAM, G.B.
HENDERSON, J.L.
Neonatal thrush in a maternity hospital.
Lancet 242 (1942) 64-70

152 MACKENZIE, D.W.R.
Yeast from human sources.
Sabouraudia 1 (1961) 8-15

153 v.MAILLOT, K.
LEIPOLD, W.
Die Gefährdung des Neugeborenen durch Hefepilze während und nach der Geburt.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 35 (1975) 360-365

154 MALICKE, H.
Experimentelle Untersuchungen über das Vorkommen von Hefepilzen bei Neugeborenen und Säuglingen.
Inaugural-Dissertation, Hamburg (1963)

155 MALICKE, H.
Über die Gefährdung des Neugeborenen durch die Besiedelung der mütterlichen Vagina mit Hefepilzen.
In: Hefepilze als Krankheitserreger bei Mensch und Tier.
Hrsg. v. SCHIRREN, C., RIETH, H.
Springer, Berlin (1963) S.132-133

156 MALICKE, H.
Welche Rolle spielen Hefepilzinfektionen bei Schwangeren und Neugeborenen?
Med. Welt 33 (1964) 1725-1730

157 MALICKE, H.
RIETH, H.
Soorprophylaxe bei Neugeborenen.
Mykosen 10 (1967) 383-390

158 MARGET, W.
SCHWAB, J.
Candida albicans.
Ein Beispiel für "opportunistisch-pathogene" Krankheitserreger.
Münch.med.Wschr. 49 (1971) 1637-1644

159 MARPLES, M.
MENNA, M.E.
The incidence of Candida albicans in Dunedin, New Zealand.
J.Path.Bact.64 (1952) 497-502

160 MARPLES, M.J.
Some observations on the ecology of Candida albicans, a potential mammalian pathogen.
Proc.New Zealand Ecol.Soc. 13 (1966) 29-34

161 MAYER, J.B.
GÖTZ, H.
SEITZ, G.
Eine Epidemie von Soormykosen der Körperhaut unter dem Bilde der Erythrodermia desquamativa Leiner.
Ann.paed. 117 (1951) 213-224

162 MAYER, J.B.
Pilzerkrankungen und moderne Pädiatrie.
I. Mittlg. Kinderärztl. Praxis 23 (1955) 406-417
II.Mittlg. Kinderärztl. Praxis 23 (1955) 457-466

163 Mc VAY, L.V.
SPRUNT, D.H.
A study of moniliasis in aureomycin therapy.
Proc.Soc.exp.Biol., N.Y. 78 (1951) 759-761

164 MEHNERT, B.
MEHNERT, H.
Yeast in Urine and Salvia of diabetic and nondiabetic patients.
Diabetes 7 (1958) 293-297

165 MEINEL, R.
Über den Nachweis von Hefezellen im Organismus.
Diss. Med.Fak. Humboldt-Univ.,Berlin (1967)
Zit. bei KRAUSE, W., MATHEIS, H.
WULF, K. (1969)

166 MEINHOF, W.
Genitale Hefemykosen unter Behandlung mit oralen Kontrazeptiva.
In: Ovulationshemmer in der Dermatologie.
Hrsg. v. ZAUN, H.
Thieme, Stuttgart, (1972) 50-55

167 MEINHOF, W.
Fördern orale Kontrazeptiva Hefemykosen des weiblichen Genitales?
104. Tagg. Südwestd. Dermatologen, Kassel (1973)

168 MEINHOF, W.
Die Salzsäuretoleranz von Candida albicans.
Mykosen 17 (1974) 339-347

169 MELCHIOR, K. Zur Frage der Pathogenität von Haemophilus vaginalis. Diss. Med. Fak., Köln, (in Vorbereitung)

170 METTLER, L.
LUH, W.
ANGER, H. Der Einfluß mono- und biphasischer Ovulationshemmer auf Kolpitiden unterschiedlicher Ätiologie. Z.Geburtsh.Gynäk. 173 (1970) 168-180

171 MEYER, R. Über die Candida-Mykose Z.Haut- u.Geschl.-Kr. 29 (1960) 11-25

172 MIERZEJEWSKI, W.
AGUSTOWICZ, Z. Zur Frage der Candidiasis bei Neugeborenen. Wiadomości Lekarskie 18 (1966) 1621-1623 Ref.: Mykosen 10 (1967) S.448

173 MIERZEJEWSKI, W. Pränatale Vorbeugung der mykotischen Infektionen bei Neugeborenen. Ginekologia Polska 37 (1966) 865-868

174 MIIOLO, G.R.
GRASSI, G. Rapporti: tra infezioni vaginali della gestante e infezioni del neonato. Pathologica (Genova) 54 (1962) 351-358

175 MIURA, H. Beiträge zum Studium über die Vaginalsekrete. Mittlg. med. Ak. Kioto 2 (1928) 1

176 MORENZ, J. Geotrichosis In: Handbuch der speziellen pathol. Anatomie und Histologie. Bd. III/5 Hrsg.v. UEHLINGER, E. Springer, Berlin (1971) 919-939

177 MORRIS, C.A.
MORRIS, D.F. Normal vaginal microbiology of women of childbearing age in relation to the use of oral contraceptives and vaginal tampons. J.Clin.Path.London 20 (1967) 636-640

178 MORRIS, C.A.
Influence of oral contraceptives on the presence and persistence of Candida albicans and -haemolytic streptococci in the vagina.
J. clin. Path. 22 (1969) 488-491

179 MOURAD, M.
MOKHTAR, M.
MAIBLE, S.
FATHALLA, M.
SHAABAN, M.
Vaginal moniliasis and the "Pill".
J.Egypt.Med.Ass. 57 (1974) 378-381

180 MÜLLER, D.
Die pH-Werte von Cervix und Vagina in ihrer Beziehung zur Ovarialfunktion und Konzeption.
Zbl. Geburtsh. Gynäk. 155 (1960) 272-284

181 MÜLLER, H.
Fluor genitalis.
In: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd.III
Hrsg. v. KÄSER, O. u.a.
Thieme, Stuttgart, (1972) 81-109

182 MURPHY, J.R.
MALLOZZI, M.A.
Fungus findings in a diarrhoea outbreak in new-borns.
Arch. Pediat. 53 (1936) 276-277

183 NEUMANN, G.
KABEN, U.
GÖRETZLEHNER, G.
Über das Vorkommen von Vaginalmykosen unter der Behandlung mit Ovosiston(R) bzw. Non-Orlon(R).
Dtsch.Gesundh.-Wes.24 (1969) 2091-2092

184 NEUMANN, G.
KABEN, U.
Einfluß von Östriol, Östradiolbenzoat, Progesteron, Lochialsekret und Fruchtwasser auf das Wachstum von Hefepilzen in vitro.
Zbl. Gynäk. 93 (1971) 1147-1151

185 OBERSTE-LEHN, H.
Persönliche Mitteilung (1974)

186 O'BRIEN
Zit. bei MANNHERZ, K.H., ROOSEN, D., KHALILI, B.
Die Problematik der Candida-Mykosen.
Dtsch. Ärzteblatt 3 (1972) S. 126

187 OEHME, J.
Mykosen
In: Physiologie und Pathologie der Neugeborenenperiode.
Hrsg.v. BIERICH, J.R., GRÜTTNER, R., SCHÄFER, K.H.
In: Handbuch der Kinderheilkunde I/2
Hrsg.v. OPITZ, H., SCHMID, F.
Springer, Berlin (1971) S. 325

188 OCKLITZ, H.-W.
SCHMIDT, E.F.
Zur Frage einer Frauenmilchkonservierung mit Aureomycin.
Arch.Kinderheilk. 142/143 (1951) 21-33

189 OTTEN, H.
MARGET, W.
Über mehrjährige Erfahrungen bei der Behandlung von Monilien-Erkrankungen des Säuglings mit Nystatin.
Münch.med.Wschr. 100 (1958) 348-351

190 OTTEN, H.
PLEMPEL, M.
SIEGENTHALER, W.
Antibiotika-Fibel
Thieme, Stuttgart, 4. Aufl. (1975)

191 PAINE, T.F.jr.
The inhibitory actions of bacteria on Candida growth.
Antibiotics a. Chemother. 8 (1958) 273-281

192 PALESI, S.
SILANOS, G.
Ricerca sistematica de miceti nel soggetto immaturo sin dai primi giorni de vita.
G. Mal. infett. Parass. 10 (1958) 715-721

193 PAPP. G.
Langdauernde Scorendemie an einer Neugeborenen-Abteilung.
Kinderärztl.Prax. 13 (1942) 256-257

194 PATT, V.
NIESEN, M.
KORTE, W.
Vaginalmykosen in der Gynäkologie und Geburtshilfe.
Gynäkologe 5 (1972) 217-228

195 PATZSCHKE, K.
WEGNER, L.A.
OBERSTE-LEHN, H.
HORSTER, F.A.
Clotrimazole (Canesten(R)) - Pharmacokinetic investigations after topical application.
In: Broad-Spectrum Antimycotic Canesten
Bayer, Leverkusen (1975)

196 PEETERS, F.
SNAUWAERT, R.
SEGERS, J.
van CUTSEM, J.
AMERY, W.
Beobachtungen über die Candida-Vaginitis, Vaginal-pH, Mikrobiologie und Cytologie.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 112 (1972) 80-86

197 PERL, G.
GUTTMACHER, A.F.
JAKUBOWICZ, H.
Vaginal candidiasis: new method of diagnosis and treatment.
Obstet. Gynec. 49 (1955) 640-648

198 PERLMAN, H.H.
The seborrhoid diaper reaction.
Med.Tms. 90 (1962) 1184-1190

199 PETRUCELLI, M.C.
de NICHILO, M.A.
PALMA, M.I.
del C.FERRACUTTI,M.
Congenital cutaneous candidiasis.
Rev.soc.Pediat.,la Plata 32 (1971) 37-41

200 PLASS, E.D.
HESSELTINE, H.-C.
BORTS, I.H.
Monilia Vulvo-vaginitis.
Am. J. Obstet. Gynec. 21 (1931) 320-334

201 PLEMPEL, M.
BARTMANN, K.
BÜCHEL, K.H.
REGEL, E.
Experimentelle Befunde über ein neues oral wirksames Antimykotikum mit breitem Wirkungsspektrum.
Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969) 1356-1358

202 PLEMPEL, M.
BARTMANN, K.
Experimentelle Untersuchungen zur antimykotischen Wirkung von Clotrimazol in vitro und bei lokaler Applikation in vivo.
Arzneim.-Forsch. 22 (1972) 1280-1289

203 PLENERT, W.
Studie zum Verhalten von Candida in der Kinderklinik.
Dtsch.Ges.-Wesen 10 (1955) 1374-1380

204 PLOTZ, E.J.
DAVIS, M.E.
Endocrine patterns in pregnant diabetic Women.
Clin.Obstet.Gynec. 5 (1962) 346-378

205 PLOTZ, E.J.
Nebenwirkungen antikonzeptioneller Steroide.
I Geburtsh.u.Frauenheilk. 30 (1970) 193-211
II Geburtsh.u.Frauenheilk. 30 (1970) 362-379

206 POLEMANN, G.
Klinik und Therapie der Pilzkrankheiten.
Thieme, Stuttgart (1961)

207 PORTER, P.
LYLE, J.
Yeast vulvovaginitis due to oral contraceptives.
Arch.Dermat.Chicago 93 (1966) 402-403

208 PUMPIANSKI, R.
GANOR, S.
Recurrent candidal vaginitis.
Harefuah 79 (1970) 311-313

209 RAURAMO, L.
PENTTINEN, K.
The occurrence of vaginal mycosis and its causative organisms in Finland.
Ann.Med.Exp.Fenn. 26 (1948) 86-94

210 REFAI, M.
El SHERIF, S.
Die Wirkung einiger Hormone auf Hefen in vitro und im Tierexperiment.
11.Wiss.Tagg.Deutschspr.Mykol.Ges., Basel (1974)

211 REISS, I.
Steroid Hormons
Arch.Derm.Syph. (Chic.) 59 (1949) 405-413

212 RICHTER, H.
Bedeutet der Wehrdienst mykologisch eine Gefährdung?
In: HEINKE, E., SCHALLER, K.F.
Mykologische Fortbildung
Schwarzeck, München (1973) 77-86

213 RIETH, H.
ITO, K.
SCHIRREN, C.
Japan Reis in der Hefediagnostik
Hautarzt 9 (1958) 36-38

214 RIETH, H.
Differentialdiagnose der Candida-Pilze.
Arch.Klin.exp.Derm. 205 (1958) 541

215 RIETH, H.
Diagnostik und Therapie der Mykosen.
Fortschr. Med. 83 (1965) 727-731

216 RIETH, H.
Haben Neugeborene Anspruch auf wirksame Soorprophylaxe?
Mykosen 12 (1969) 81-82

217 RIETH, H. Persönliche Mitteilung (1974)

218 RIETH, H. Systematik und Morphologie der pathogenen Pilze.
In: HARTUNG, J., LUBACH, D.
Mykosen
5. Nordd. Therapiegespräche
Thieme, Stuttgart (1975)

219 ROBINSON, S.C.
NICHOLAS, W.C.
LEE, D.T.
WANKLIN, J.M.
ZWICKER, B. The relationship of pregnancy, vaginal candidiasis and glucose metabolism.
Canad. med. Ass. J. 96 (1967)
583-584

220 RÖMETH, R. Das Morbiditätsrisiko junger Säuglinge durch Hefepilze.
Diss. Med. Fak. Düsseldorf
(In Vorbereitung)

221 ROGERS, K.B. Candida Infections in Paediatrics.
In: WINNER, H.I., HURLEY, R.
(1966) 179-195

222 ROHATINER, J.J.
GRIMBLE, A. Genital candidasis and oral contraceptives.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Commonwealth 77
(1970) 1013-1015

223 ROSENKRANZ, A. Borsäurevergiftung beim Neugeborenen.
Wien. Klin. Wschr. 76 (1964)
819-820

224 ROSIN, H. Candida albicans Sepsis
Dtsch.med.Wschr. 99 (1974) 2526-2530

225 RUNGE, M. Die Krankheiten der ersten Lebenstage.
Ferdinand Enke, Stuttgart (1893)

226 RÜTHER, E.
RIETH, H.
KOCH, H. Die Bedeutung der Candidamykose (Moniliasis) für Gynäkologie und Geburtshilfe.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18 (1958)
22-35

227 RÜTHER, E.
Die Candidamykosen der Neugeborenen und ihrer Umgebung.
Arch. Gynäk. 193 (1959) 298-299

228 RUPRECHT, K.W.
Zum Pathomechanismus der haematogenen Candida-Enteritis.
Mykosen 11 (1968) 843-846

229 SADLER MOSS, E.
Mc QUOWN, A.L.
Atlas of Medical Mycology.
Third Edition Williams & Wilkins Co, Baltimore (1969)

230 SCHABINSKI, G.
Grundriss der medizinischen Mykologie.
Gustav Fischer, Jena (1960)

231 SCHALLER, K.F.
Mykosen des Intimbereichs.
Mykosen 14 (1971) 303-309

232 SCHAULOW, I.
SPASSOWA, P.
BOSCHIKOWA, A.
Untersuchungen über das Vorkommen von Hefepilzen bei Schwangeren und Neugeborenen.
Arch. klin. exp. Derm. 227 (1967) 985-992

233 SCHEELE, J.
POKORNY, J.
Über Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei jungen Müttern.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 21 (1961) 363-374

234 SCHERWITZ, Ch.
Zum Vorkommen von Candida albicans in der Umgebung des Menschen.
Mykosen 18 (4) (1975) 181-189

235 SCHIRAR, A.
RENDU, C.
VIELH, J.P.
GAUTRAY, J.P.
Congenital Mycosis.
(Candida albicans)
Biol. Neonate 24 (1974) 273-288

236 SCHIRREN, C.
Pathogenitätsnachweis von Hefepilzen bei verschiedenen Tierarten.
In: SCHIRREN, C., RIETH, H.
Hefepilze als Krankheitserreger bei Mensch und Tier.
Springer, Berlin (1963)

237 SCHMIDT, F.
Candida-Vorkommen bei Müttern mit Candida-positiven Befunden aus der Scheide.
Kinderärztl. Praxis 35 (1967) 189-192

238 SCHNELL, J.D.
Erfahrungen mit dem Antimykotikum BAY b 5097 bei der lokalen Behandlung der Trichomonas-vaginalis-Infektion.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972) 787-790

239 SCHNELL, J.D.
ANDREWS, P.
PLEMPEL, M.
Die vaginale Kontamination der weiblichen Bevölkerung einer Großstadt mit Trichomonaden und Hefen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972) 1007-1014

240 SCHNELL, J.D.
PLEMPEL, M.
Penicillium im Vaginalsekret.
Mykosen 15 (10) (1972) 409-410

241 SCHNELL, J.D.
RÜTHER, C.
Therapie kombinierter Vaginalinfektionen von Trichomonas vaginalis und Sproßpilzen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 551-557

242 SCHNELL, J.D.
The incidence of vaginal candida and trichomonas infections and treatment of trichomonas vaginitis with clotrimazole.
Postgr. Med. J. (1974) 79-81

243 SCHNELL, J.D.
VOIGT, W.-H.
Das Verhalten von Sproßpilzen am nicht verhornenden Plattenepithel.
Arch. Gynäk. 217 (1974) 377-382

244 SCHNELL, J.D.
Zytologie und Mikrobiologie der Vagina.
2. Deutsche Auflage
S. Karger, Basel (1975)

245 SCHNELL, J.D.
Soor bei Schwangeren und Neugeborenen.
In: HARTUNG, I., LUBACH, D. (1975)

246 SCHNELL, J.D. Die Candida-Mykose in der Perinatologie.
Ärztl. Praxis 27, Nr. 6 (1975) 198

247 SCHNELL, J.D. Die Vaginalmykose
Der praktische Arzt 4 (1976)
658-669

248 SCHNELL, J.D.
HOLM, R.
VOIGT, W.-H. Mikroskopische und submikroskopische Untersuchungen von Hefen am Vaginalgewebe.
(In Vorbereitung)

249 SCHNELL, J.D.
MELCHIOR, K.
FÖRSTER, D. Die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration bei vaginalen Infektionen.
(In Vorbereitung)

250 SCHÖNBORN, C.
HOLZEGEL, B.
HOLZEGEL, K. Untersuchungen zur Soorhäufigkeit bei Schwangeren.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 24 (1969)
2237-2241

251 SCHÖNBORN, C.
WINDEN, F. Untersuchungen über das Vorkommen von Pilzen in der Luft und im Staub von Kliniksräumen.
Mykosen 16 (1973) 385

252 SCHOLZ, B.
KYANK, H. Der Gestaltwandel im Krankheitsbild der Eklampsie.
Zbl. Gynäk. 84 (1962) 113-118

253 SCHULTZ, W. Bakteriologie und Lochien.
Arch. Gynäk. 195 (1961) 126-137

254 SCHWARZE, R.
BLASCHKE-H., R.
HINKEL, G.K.
HOFFMANN, H.
WEIGL, J. Untersuchungen zur Soorprophylaxe Neugeborener.
Kinderärztl. Praxis 7 (1976)
305-314

255 SEE, G.
GUILLAUMIN, J.-P.
MINGASSON, F. Erythrodermia vésiculeuse néonatale à Candida albicans.
Arch. franç. Pédiatr. 17 (1960)
1242-1249

256 SEEBACHER, C.
HÜBNER, U.
BLASCHKE-H., R.
Vergleichende Untersuchungen zum Vorkommen von Sproßpilzen auf gesunder und krankhaft veränderter Haut.
1. Mitteilung: Das Vorkommen von Sproßpilzen auf gesunder und kranker Haut.
Mykosen 14 (8) (1971) 371-383
2. Mitteilung: Zur Epidemiologie der Ausbreitung von Sproßpilzen auf gesunder und kranker Haut.
Mykosen 15 (2) (1972) 83-90

257 SEEBACHER, C.
BERGER, G.
MEYER, E.
Vergleichende Untersuchungen über den Candida albicans-Agglutinationstiter bei hautgesunden und an Candidamykosen der Haut erkrankten Säuglingen.
Derm.Mschr. 159 (1973) 349-353

258 SEEBACHER, S.
BÖTTGER, D.
Intrauterine Candida-albicans-Infektion des Feten nach wiederholter Amnioskopie.
Dtsch. Ges.-Wesen 28 (18) (1973)
835-838

259 SEELIG, M.S.
The role of antibiotics in the pathogenesis of Candida infections.
Amer.J.Med. 40 (1966) 887-917

260 SEELIGER, H.P.R.
VÖGTLE-JUNKERT,U.
Die Blutkultur bei Verdacht auf Fungämie und Pilzsepsis.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975)
1190-1195

261 SEELIGER, H.P.R.
TOMSIKOVA, A.
TÖRÖK, I.
Immunologische Reaktionen durch Candida albicans.
Mykosen 18 (1975)
(2) 51-59 / (3) 119-134 / (4) 149-160

262 SELWYN, S.
Bacterial vaginitis and the rationale of Clotrimazole therapy.
Münch. med. Wschr. 118 (1976) 49-52

263 SHAPIRA, Y.
DRUCKER, N.
RUSSELL, A.
YAROM, R.
Candida Endocarditis and Encephalitis in an Infant.
Clin.Pediatrics 13 (1974) 542-546

264 SIMON, C.
KLOSE-GERLICH, F.T.
Zur Soorhäufigkeit bei Neugeborenen und Säuglingen.
Med. Welt 38 (1969) 2062-2064

265 SÖLTZ-SZÖTS J.
THURNER, J.
Sproßpilzinfektion des männlichen und weiblichen Genitale.
Zschr. Haut- u. Geschl.-Kr. Berlin 44 (1969) 545-548

266 SOMMERVILLE, D.A.
Candida albicans in a maternity hospital.
N.Z.med.J. 63 (1964) 592-596

267 SPELLACY, W.N.
CARLSON, K.L.
Plasma insulin and blood glucose levels in patients taking oral contraceptives.
Amer. J. Obstet. Gynec. 95 (1966) 474-478

268 SPELLACY, W.N.
ZAIAS, N.
BUHI, W.C.
BIRK, S.A.
Vaginalpilze unter oraler und intrauteriner Kontrazeption.
Obstet. and Gynec. 38 (1971) 343-349

269 SPITZBART, H.
Die Häufigkeit der Vaginalmykosen bei Schwangeren und Wöchnerinnen.
Zbl. Gynäk. 82 (1960) 523-528

270 SPITZBART, H.
Die Veränderungen des pH-Wertes der Scheide durch Infektionen mit Trichomonas vaginalis und Candida.
Zbl. Gynäk. 88 (1966) 1680-1683

271 SPITZBART, H.
Schwierigkeiten bei der Behandlung der Vaginalmykose.
Mykosen 11 (9) (1968) 617-618

272 STADLER, G.C.
POLEMANN, G.
Der Soor (Candidiasis) des weiblichen Genitale und seine Behandlung.
Therapeutische Umschau 17 (1960) 352-358

273 STAIB, F.
Das Verhalten von Candida albicans und Cryptococcus neoformans-Stämmen gegenüber Human-Serum Proteinen. Mycopatholog. et Mycolog. appl. (Den Haag) 26 (1965) 209-224

274 STAIB, F.
GROSSE, G.
MISHRA, S.K.
Staphylococcus aureus and Candida albicans Infection. Zbl.Bakt.Hyg.,I.Abt.Orig.A 234 (1976) 450-461

275 STOLL, P.
Das Scheidensekret. Arch. Gynäk. 195 (1961) 21-30

276 STOLL, P.
JAEGER, J.
DALLENBACH-HELLWEG, G.
Gynäkologische Cytologie. Springer, Berlin (1968)

277 STONE, H.H.
KOLB, L.D.
CURRIE, C.A.
GEHEBER, C.E.
CUZZEL, J.Z.
Candida Sepsis
Pathogenese und Behandlungsprinzipien.
Ann. Surg. 179 (1974) 697-711

278 STONE, H.H.
Studies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Candida Sepsis in Children.
J. Pediat. Surg. 9 (1974) 127-133

279 STOUGH, W.V.
BLANK, H.
Vaginal candidiasis in South Florida. Obstet. and Gynec. 12 (1958) 338-340

280 SUBIC-CERNEKA,Z.
STEFANOVIC, M.
SEBIC, M.
Ein Fall der generalisierten Candidiasis bei einem Frühgeborenen.
4. Tagg. der Ges. f. Med. Mykologie der DDR, Leipzig (1968)

281 SWIFT, S.
Diaper Dermatitis.
Pediat. Clin. N. Amer. 3 (1956) 759-769

282 SZELL, I.
EMBER, M.
PALMAI, E.
Examination of the relationship between the gestational Candida mycosis and the soor of the newborn. The treatment of candidiasis.
Magy.Nöorv.Lap. 33 (1970) 342-346

283 TABORSKA, O.
A case of generalized Candidiasis of skin in a newborn infant.
Pediat. pol. 34 (1959) 714-717
Ref.: Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. 106 (1960) 198

284 TASCHDJIAN, C.L.
A simply prepared identification medium for Candida albicans.
Mycologia (N.Y.) 45 (1953) 747-748

285 TASCHDJIAN, C.L.
KOZINN, P.J.
Laboratory and clinical studies of Candidiasis in the newborn infant.
J. Pediat. 50 (1957) 426-433

286 TATRA, G.
Über die Häufigkeit und Therapie vulvovaginaler Mykosen bei Gastarbeiterinnen.
Castellania 1 (1973) 31-33

287 TETTENBORN, D.
LORKE, D.
MACHEMER, L.
Experimentelle toxikologische Untersuchungen mit Clotrimazol unter besonderer Berücksichtigung der Reproduktionstoxizität und Neugeborenen-Verträglichkeit.
Münch. med. Wschr. 118 Suppl. 1 (1976) 24-26

288 THALHAMMER, O.
Pränatale Erkrankungen des Menschen.
Thieme, Stuttgart (1967)

289 THOMSEN, K.
Über den Keimgehalt und die biologische Funktion des Lochialsekretes.
Habilitationsschrift Med. Fak. Hamburg (1952)

290 TOTH, B.
PALOS, H.
Bedeutung der Sproßpilzmykose in der geburtshilflich-gynäkologischen Praxis.
Zbl. Gynäk. 95 (1973) 470-477

291 van UDEN, N. The occurrence of Candida and other yeasts in the intestinal tract of animals.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 89 (1960) 59-68

292 UEDA, K. Persönliche Mitteilung (1975)

293 URDANETA, E.
PINTO, V.B.
de GAVALLÈR, B. Candidiasis
Mycopatholog. et Mycolog. appl. (Den Haag) 15 (1961) 317-342

294 VASTERLING, H.W. Säureschwankungen und Bakteriologie des Scheidensekretes.
Arch. Gynäk. 195 (1961) 44-48

295 VELAYUDHAN, G.
KURUP, P.V. A study of vaginal discharge in pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. India 13 (1963) 85-93

296 VIGNOLO LUTATI,U.
CAVINELLI, R.
GOLANTE, A.M. Candidosi neonatale con meningiti in immaturo.
Minerva pediatrica 26 (1974) 470-475

297 VIJAY, V.J.
NAI-SAN, W. Repeated Pulmonary Embolism in an infant.
Am. J. Dis. Child. 125 (1973) 257-259

298 VOIGT, W.-H.
SCHNELL, J.D. Ultrastrukturelle Veränderungen von Candida-albicans-Zellen am menschlichen Vaginalepithel unter der Behandlung mit Clotrimazol.
Arzneim.-Forsch. 24 (1974) 516-521

299 VOLKHEIMER, G. Zur Pathophysiologie der Dünndarm-Resorption - das Phänomen der Persorption.
Wien.klin.Wschr. 79 (1967) 658-660

300 WARIN, R.P.
FARUNER, K.E. Napkin psoriasis
Brit. J. Derm. 73 (1961) 445-447

301 WEBER, I. Untersuchungen zur Frage der Durchlässigkeit der Darmschleimhaut für intakte Hefezellen, sowie über die Verweildauer von Hefezellen im Blutkreislauf. Diss. Med. Fak., Humboldt-Universität, Berlin (1966)

302 WEINSTEIN, L.
WICKERHAM, L.J. The yeast-like fungi of the human vagina. Yale J. Biol. a. Med. 10 (1938) 553-560

303 WIED, G.L.
FRANK, R.
SEGAL, P.B.
MEIER, P.
ROSENTHAL, E. Statistical evaluation of the effect of hormonal contraceptives in the appearance of the cytologic smear pattern. Obstet. and Gynec. 27 (1966) 327-334

304 WILSON, D. Vaginal candidiasis during pregnancy. West. J. Surg. 64 (1956) 180-188

305 WINNER, H.I.
HURLEY, R. Candida albicans Churchill LTD, London (1964)

306 WINNER, H.I.
HURLEY, R. Symposium on Candida Infections E & S Livingstone LTD. Edinburgh and London (1966)

307 WOODRUFF, P.W.
HESSELTINE, H.C. Relationship of oral thrush to vaginal mycosis and the incidence of each. Amer.J.Obstet. 36 (1938) 467-471

308 WYNN, V.
DOAR, J.W. Some effects of oral contraceptives on Carbohydrate metabolism. Lancet II (1966) 715-719

309 YAFFEE, H.S.
GROTS, I. Moniliasis due to norethynedrol with mestranol. N. England J. Med. 272 (1965) 647

310 ZIEGLER, H.-K.
VEITH, G.
Hefepilzinfektionen im Neugeborenenalter.
Arch. Kinderheilk. 175 (1967)
179-189

311 ZINSER, H.K.
Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie.
Gustav Fischer, Jena, 2. Aufl. (1957)

11. ANHANG

ANHANG Ia

F e r m e n t a t i o n

	GLU	GAL	MAL	SAC	LAC	RAF	TRE	MEL
CANDIDA								
Candida albicans	Ag[1]	(A)	Ag	A	–	–	–	–
C. stellatoidea	Ag	–	Ag	–	–	–	–	–
C. tropicalis	Ag	A	Ag	Ag	–	–	A(g)	–
C. pseudotropicalis	Ag	Ag	–	Ag	Ag	(A)(g)	–	–
C. guilliermondi	Ag	A(g)	–[3]	A(g)	–	A(g)	–	(A)
C. krusei	Ag	–	–	–	–	–	–	–
C. parapsilosis (*C. parakrusei*)	A(g)	(A)	–[3]	(A)	–	–	–	–
C. zeylanoides	–	–	–	–	–	–	–	–
VERWANDTE ARTEN								
Cryptococcus neoformans	(A)	–	(A)	(A)	–	–	(A)	–
Torulopsis glabrata	Ag	–	–	–	–	–	Ag	–
Trichosporon cutaneum	–	–	–	–	–	–	–	–
Saccharomyces cerevisiae	Ag	(A)(g)	(A)(g)	Ag	–	A	v	–
Geotrichum candidum (*)	–	–	–	–	–	–	–	–

A : Säurebildung eindeutig.
(A) : Säurebildung schwach

Ag : Säure- und Gasbildung
A (g) : Gasbildung schwach

	SUBSTRAT	REAKTION	
		POSITIV	NEGATIV
GLU	GLUCOSE	GELB	PURPUR
GAL	GALACTOSE		
MAL	MALTOSE	Blasenbildung im unteren Teil des Röhrchens bedeutet Gasbildung.	
SAC	SACCHAROSE		
LAC	LACTOSE		
RAF	RAFFINOSE		
TRE	TREHALOSE		
MEL	MELIBIOSE		

FERMENTATION

A s s i m i l a t i o n

	O	INO	GLU	GAL	MAL	SAC	LAC	RAF	TRE	MEL	CEL	ACT
CANDIDA												
Candida albicans	–	–	+	+	+	+	–	–	+	–	–	+[2]
C. stellatoidea	–	–	+	+	+	–	–	–	(+)	–	–	+
C. tropicalis	–	–	+	+	+	+	–	–	+	–	(+)	–
C. pseudotropicalis	–	–	+	+	–	+	+	+	–	–	(+)	+
C. guilliermondi	–	–	+	+	+	+	–	+	+	+	+	+
C. krusei	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
C. parapsilosis (*C. paratropsi*)	–	–	+	+	+	+	–	–	+	–	–	–
C. zeylanoides	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	+
VERWANDTE ARTEN												
Cryptococcus neoformans	–	+	+	+	+	+	–	(+)	+	–	+	–
Torulopsis glabrata	–	–	+	–	–	–	–	–	+	–	–	–
Trichosporon cutaneum	–	v	+	v	v	v	+	v	v	v	+	–
Saccharomyces cerevisiae	–	–	+	(+)	(+)	+	–	+	v	–	–	–
Geotrichum candidum (*)	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–

+: Wachstum
(+): Wachstum schwach

v: variabel

	SUBSTRAT	REAKTION	
		POSITIV	NEGATIV
[O]	TEMOIN	TRÜB	DURCHSICHTIG
[INO]	INOSITOL		
[GLU]	GLUCOSE		
[GAL]	GALACTOSE	Die braunen Streifen sind bei Trübung kaum zu erkennen. Als Vergleich dienen die Streifen unter dem Kontrollröhrchen [O]	Die braunen Streifen sind wie beim Kontrollröhrchen deutlich sichtbar
[MAL]	MALTOSE		
[SAC]	SACCHAROSE		
[LAC]	LACTOSE		
[RAF]	RAFFINOSE		N.S. Bei zu dichter Suspension erschwert die Trübung eine genaue Ablesung
[TRE]	TREHALOSE		
[MEL]	MELIBIOSE		
[CEL]	CELLOBIOSE		
[ACT]	Resistenz gegen CACTIDIONE		

ASSIMILATION

ANHANG II

Rezept der Yeast-Morphology-Nährlösung:

Ammoniumsulfat	3,5	g
Asparagin	1,5	g
Dextrose	10,0	g
Kaliumphosphat, primär	0,85	g
Kaliumphosphat, sekundär	0,15	g
Magnesiumsulfat	0,5	g
Natriumchlorid	0,1	g
Kalziumchlorid	0,1	g
L-Histidinmonochlorid	10	mg
DL-Methionin	20	mg
DL-Tryptophan	20	mg
Biotin	20	mcg
Kalzium-Panthothenat	2	mcg
Folsäure	2	mcg
Inositol	10	mcg
Nikotinsäure	400	mcg
p-Aminobenzoesäure	200	mcg
Pyridoxinhydrochlorid	400	mcg
Riboflavin	200	mcg
Thiaminhydrochlorid	400	mcg
Borsäure	500	mcg
Kupfersulfat	40	mcg
Kaliumjodid	100	mcg
Eisenchlorid	200	mcg
Mangansulfat	400	mcg
Zinksulfat	400	mcg
Natriummolybdat	200	mcg
Aqua dest.	ad 1000	ml

ANHANG III

Gomoris Methenamin-Silbernitrat Technik nach GROCOTT

1. Entparaffinisieren der in Paraffin eingebetteten Gewebeschnitte bis Aqua dest.

2. In 5 %iger Chromsäure 1 Stunde von 5 % bis 1 Stunde oxydieren (CrO_3).

3. 10 Minuten in fließendem Leitungswasser waschen.

4. 1 Minute in 5 %iger $NaHSO_3$ (Natriumbisulfit) spülen, danach nochmals 5 Minuten in fließendem Leitungswasser waschen.

5. In Aqua dest. spülen, dreimal neues Wasser.

6. Versilberung bei 45-50°C in einer Arbeitslösung.
   Herstellung der Arbeitslösung:
   2,0 ml 5 % Natriumborat ($Na_2B_4O_7.10H_2O$) werden mit Aqua dest. auf 25 ml aufgefüllt und mit einer gleichen Menge (25,0 ml) Methenamin-Silbernitrat-Stammlösung vermischt.

   Herstellung der Stammlösung:

3 % Methenamin	100,0 ml
5 % Silbernitrat	5,0 ml

   Es bildet sich ein weißer Niederschlag, der sich durch Schütteln lösen läßt. Die klare Lösung bleibt über Monate im Kühlschrank haltbar.

   Die Anfärbung von Mucinen und Pilzen setzt nach 25 - 30 Minuten ein, zufriedenstellende Ergebnisse erhält man erst nach einer Stunde und später.

7. 3 mal in dest. Wasser spülen.

8. 5 Minuten in 0,1 % Goldchloridlösung ($AuCl_3.HCl.3H_2O$) den Hintergrund bleichen.

9. In dest. Wasser spülen.

10. Für 1-2 Minuten in 2 % Natriumthiosulfat ($Na_2S_2O_3.5H_2O$) nichtreduziertes Silber entfernen.

11. Gegenfärbungen sind möglich (Haematoxilin-Eosin, Licht-Grün, wässriges Safranin etc.), die Gewebsstrukturen heben sich hierbei gegenüber den Pilzen deutlich hervor. Für die Schwarz-weiß-Fotografie wird besser keine Gegenfärbung angewandt.

12. Entwässern, klären und in üblicher Weise eindecken.

P U B L I K A T I O N E N

1. WEVER, H.
SCHNELL, J.D.
Vergleichende Untersuchungen im Phasenkontrastverfahren und Schnellschnitt zur Diagnose des Mammakarzinoms.
Archiv Gynäk. 211 (1971) 51

2. SCHNELL, J.D.
STOCKHAUSEN, H.
Tokografische Vergleichsuntersuchungen bei Anwendung verschiedener tokolytischer Substanzen.
Archiv Gynäk. 211 (1971) 277

3. STOCKHAUSEN, H.
SCHNELL, J.D.
RÜTHER, C.
Die Tokolyse unter der Geburt - eine tokografische Vergleichsuntersuchung bei Anwendung verschiedener tokolytischer Substanzen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 1 (1972) 51

4. SCHNELL, J.D.
RÜTHER, C.
STOCKHAUSEN, H.
Tokolytische Vergleichsuntersuchungen der Substanzen Th 1165 a, Dilatol und TV 399.
Proceedings of the International Symposium on the Treatment of Foetal Risks (1972)

5. SCHNELL, J.D.
Erfahrungen mit dem Antimykotikum Bay b 5097 bei der lokalen Behandlung der Trichomonas vaginalis-Infektion.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 32 (1972) 787

6. SCHNELL, J.D.
PLEMPEL, M.
Penicillium im Vaginalsekret.
Mykosen 15 (1972) 109

7. SCHNELL, J.D.
ANDREWS, P.
PLEMPEL, M.
Die vaginale Kontamination der weiblichen Bevölkerung einer Großstadt mit Trichomonaden und Hefen.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 32 (1972) 1007

8. SCHNELL, J.D.
Experience with the antifungal clotrimazole (Canesten) in the local treatment of vaginal infections due to budding fungi and trichomonads.
Clinical Excerpts 26 (1973) 1362

9. HERTING, W.
SCHNELL, J.D.
Zytologisch-histologische Vergleichsuntersuchungen positiver Befunde der Portio/Cervix uteri unter Berücksichtigung des Einflusses exogener Hormone. 57. Verhandlung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie
Springer, Heidelberg, 1973

10. ANDREWS, P.
SCHNELL, J.D.
Wertigkeit verschiedener Nachweismethoden für Trichomonas vaginalis.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 33 (1973) 715

11. SCHNELL, J.D.
ZYTOLOGIE UND MIKROBIOLOGIE DER VAGINA. Atlas und Leitfaden für praktisch tätige Ärzte und Studierende.
S. Karger, Basel, 1973

12. VOIGT, W.-H.
SCHNELL, J.D.
Ultrastrukturelle Veränderungen von Candida albicans-Zellen am menschlichen Vaginalepithel unter der Behandlung mit Clotrimazol.
Arzneim.-Forsch.24,Nr.4 (1974) 516

13. SCHNELL, J.D.
"Soorpilze" bei Schwangeren und Neugeborenen.
Deutsche Hebammenzeitschrift 7 (1974) 185

14. SCHNELL, J.D.
RÜTHER, C.
Therapie kombinierter Vaginalinfektionen von Trichomonas vaginalis und Sproßpilzen.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 34 (1974) 551

15. SCHNELL, J.D.
The incidence of vaginal candida and trichomonas infections and treatment of trichomonas vaginitis with clotrimazole.
Postgr.Med.J.July Suppl. 79 (1974)

16. SCHNELL, J.D.
Sekundäre ulceröse Vulvovaginitis candida-mycetica.
Castellania 2 (9) (1974) 197

17. SCHNELL, J.D.
VOIGT, W.-H.
Das Verhalten von Sproßpilzen am nichtverhornenden Plattenepithel.
Archiv Gynäk. 217 (1974) 377

18. SCHNELL, J.D. ZYTOLOGIE UND MIKROBIOLOGIE DER VAGINA.
2. Deutsche Auflage
1. Englische Auflage
1. Spanische Auflage
S. Karger, Basel, 1975

19. SCHNELL, J.D. Die Candida-Mykose in der Perinatologie.
Ärztl. Praxis 27,6 (1975) 198

20. HERTING, W.
SCHNELL, J.D. Morphologische Veränderungen an Cervixschleimhaut und Plattenepithel der Portio bei Frauen mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern.
Fortschr.d.Med. 93,4 (1975) 176

21. SCHNELL, J.D. Are Yeasts in Vaginal Smears Intracellular or Extracellular?
Acta Cytologica 20/4 (1976) 343-346

22. SCHNELL, J.D.
HERTING, W. Die Phasenkontrastzytologie bei der intraoperativen Diagnose des Mammakarzinoms.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 35 (1975) 450

23. SCHNELL, J.D. Soor bei Schwangeren und Neugeborenen.
In: HARTUNG, J., LUBACH, D.
Thieme, Stuttgart (1975)

24. SCHNELL, J.D. Die Vaginalmykose.
Diagnostik und Therapie
Der Praktische Arzt 4 (1976) 658

25. SPIECKER, R.
SCHNELL, J.D.
PLEMPEL, M. Hefepilze in der Umgebung Neugeborener.
Münch.med.Wschr. 118 Suppl.1 (1976) 33

26. FÖRSTER, D.
MELCHIOR, K.
PLEMPEL, M.
SCHNELL, J.D. Canesten-Wirkung auf Haemophilus vaginalis (Corynebacterium vaginale).
Münch.med.Wschr. 118 (1976) 53

27. PÜTH..., F.
SCHNELL, J.D. Therapie [illegible] Vaginalinfektionen mit Trichomonas vaginalis und Hefen.
Münch.med.Wschr. 118 (1976) 64

28. SPICKHOFF, H.
KREYSING, W.
SCHNELL, J.D.
Canesten /Miconazol - Ovula,
ein Vaginaltherapie-Vergleich.
Münch.med.Wschr. 118 (1976) 67

29. SCHNELL, J.D.
ZYTOLOGIE UND MIKROBIOLOGIE DER VAGINA.
Italienische Ausgabe
Piccin Editore, Padova 1976

30. SCHNELL, J.D.
Fluor vaginalis -
Gezielte Diagnostik - Sinnvolle Therapie.
In: Die Frau als Patientin in der Allgemeinpraxis.
Kongressband: Der Praktische Arzt
SCHMITT, Wien, 1977

V O R T R Ä G E / A U S S T E L L U N G E N

1.	SCHNELL, J.D.	Möglichkeiten der Phasenkontrastzytologie bei der Schnelldiagnostik des Mammakarzinoms. Deutschspr. Gesellschaft für Zytologie Baden bei Wien, 1971
2.	SCHNELL, J.D.	Zur Häufigkeit vaginaler Kontaminationen mit Candida. 9. Tagg. Deutschspr. Mykologen Wiesbaden, 1972
3.	SCHNELL, J.D. HERTING, W.	Vergleichende Bilddemonstration der Morphologie der Mamma. 2. Europäischer Kongreß für Zytologie Budapest, 1972
4.		Fotoausstellung zu 3.
5.	SCHNELL, J.D.	Mikrobielle Bilder des Vaginalabstriches. Demonstration und Fotoausstellung. 3. Arbeitstgg. für klin. Zytologie der Deutschspr. und Europäischen Gesellschaft für Zytologie. Wengen / Schweiz, 1973
6.	SCHNELL, J.D.	Clinical conditions during epidemiology. Symposium on Fungal Diseases. London, 1973
7.	SCHNELL, J.D. PLEMPEL, M. KREYSING, W.	Verhütung des Neugeborenen-Soors durch prophylaktische Behandlung der vaginalen Hefekontamination ante partum. 10. Tagg. Deutschspr. Mykologen Krefeld, 1973
8.	SCHNELL, J.D. PLEMPEL, M. KREYSING, W.	Prevention of thrush in newborn by prophylactic treatment of vaginal yeast-infection ante partum. 8. Internationaler Kongreß für Chemotherapie Athen, 1973

9. SCHNELL, J.D.
PLEMPEI, M.
KREYSING, W.
Der Wuppertaler Modellversuch.
Antepartale Prophylaxe des Neugeborenen-Soor.
11. Tagg. Deutschspr. Mykologen
Basel, 1974

10. SCHNELL, J.D.
VOIGT, W.-H.
Die Beziehung zwischen Sproßpilzen und nichtverhornendem Plattenepithel.
Deutschspr. Gesellschaft für Zytologie
Wengen / Schweiz, 1975

11. SCHNELL, J.D.
Bakteriologie, Parasitologie und Mykologie der Vagina.
4. Arbeitstagg. der Deutschspr. Gesellschaft für Zytologie
Wengen / Schweiz, 1975

12. SCHNELL, J.D.
Das Mykoseproblem in der Gynäkologie und Geburtshilfe.
3. Colloquium Norddeutscher Krankenhausapotheker
Glücksburg, 1975

13. SCHNELL, J.D.
Epidemiologie der Vaginalmykosen und ihre Bedeutung für Neugeborene.
Canesten-Symposium Deutschland
München, 1975

14. SCHNELL, J.D.
Verhütung des Neugeborenensoors durch antepartale Behandlung der Mutter.
Canesten-Symposium Deutschland
München, 1975

15. SCHNELL, J.D.
Pre-Natal Prophylaxis of Yeast Infection of the Neonate.
VIth Congress of ISHAM
Tokyo, 1975

16. SCHNELL, J.D.
PLEMPEL, M.
KREYSING, W.
Epidemiology - Importance - Prophylaxis of Mycoses in Perinatology.
21th Oholo Biological Conference on Host - Parasite Relationships in Systemic Mycoses.
Ma'alot, Israel, 1976

17. SCHNELL, J.D. Die klinische Bedeutung der Mykose in der Schwangerschaft und unter der Geburt sowie für das Neugeborene.
163. Sitzung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshülfe.
Köln, 1976

18. SCHNELL, J.D. Untersuchungen zur direkten und indirekten Beeinflussung des Hefewachstums durch Sexualsteroide.
13. Tagg. Deutschspr. Mykolog.
Hannover, 1976

19. SCHNELL, J.D. Epidemiology and prophylaxis of mycoses in parturients and newborns.
VIII. Weltkongreß für Gynäkologie und Geburtshilfe
Mexiko, 1976

20. SCHNELL, J.D. Pictorial description of Vaginal mycoses.
VIII. Weltkongreß für Gynäkologie und Geburtshilfe
Mexiko, 1976

21. SCHNELL, J.D. Fluor vaginalis - gezielte Diagnostik, sinnvolle Therapie.
7. Kongreß der Akademie für Allgemeinmedizin
Graz, 1976

22. SCHNELL, J.D. Epidemiology, Significance and Treatment of Vaginal Mycoses with Special Emphasis on Pregnancy.
Symposion on Mycoses
Association of Jugoslav Dermatovenerologists
Cavtat 1976

23. SCHNELL, J.D. Epidemiologie, Diagnostik und therapeutische Probleme gynäkologischer Mykosen.
Medizinische Gesellschaft
Düsseldorf, 1976

24. SCHNELL, J.D. Übertragungswege der Soorinfektion beim Säugling.
Tagg. der Gesellschaft Südbadischer Kinderärzte
Freiburg, 1976

25. SCHNELL, J.D. Das Bild der Vaginalmykose und die Gefahr für das Neugeborene.
Fotoausstellung / 31. Tagg. der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Köln, 1977

Herstellung und Druck: B. Kleine Blitzdruck GmbH, Friedrich-Verleger-Str. 10-12
4800 Bielefeld 1, Telefon 05 21 / 17 31 97